

HUBUNGAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT INAP DI RUMAH SAKIT

The Relationship of C-Reactive Protein Levels with the Severity of COVID-19 in Hospitalized Patients

Ari Nuswantoro^{1*}, Lusi Hernawati Perdede¹, Annisa Syafa Aulia¹, Aditia Aditia¹

¹Department of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Pontianak

*Email: arinuswantoro82@gmail.com

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) can appear with a varied clinical spectrum, ranging from no symptoms, mild illness, moderate illness, to severe illness. The high mortality rate is closely related to the severity of the disease. One of the laboratory parameters that is thought to be related to the severity of COVID-19 is C-Reactive Protein (CRP). This study aimed to determine the relationship between CRP values and the severity of COVID-19 patients. This research has an analytical observational design with a cross-sectional approach. The samples were COVID-19 patients with moderate and severe symptoms who were hospitalized at RSUD dr. Soedarso West Kalimantan in January - December 2021. The sampling technique was total sampling to obtain medical record data which included CRP values and patient severity levels so that 49 data were obtained. The results showed that 8 respondents (16.3%) had CRP levels of 0.8 mg/dL, 24 respondents (49%) had CRP levels of 1.6 mg/dL, 9 respondents (18.4%) had CRP levels of 3.2 mg/dL and 8 respondents (16.3%) had CRP levels of 6.4 mg/dL. Based on Kendall's tau-b statistical test, a significance value of $0.001 < 0.05$ was obtained, which means there is a significant relationship between CRP levels and severity. The correlation coefficient value of 0.708 shows a strong correlation coefficient between CRP levels and severity. This proves that the higher the CRP levels of COVID-19 patients found, the more severe the degree of disease that may be suffered by these patients, so there is a close relationship between CRP levels and the degree of disease of COVID-19 patients.

Keywords: CRP, COVID-19, Degree of Disease Severity

ABSTRAK

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) dapat muncul dengan spektrum klinis bervariasi, mulai dari tanpa gejala, sakit ringan, sakit sedang hingga sakit berat. Tingginya angka kematian sangat erat kaitannya dengan derajat keparahan penyakit. Salah satu parameter laboratorium yang diduga berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19 adalah C-Reactive Protein (CRP). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini berdesain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel adalah pasien COVID-19 dengan gejala sedang dan berat yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso Kalimantan Barat pada bulan Januari - Desember 2021. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* sehingga diperoleh 49 data rekam medis pasien yang meliputi kadar CRP dan derajat keparahan pasien. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 8 responden (16,3%) memiliki kadar CRP 0,8 mg/dL, 24 responden (49%) memiliki kadar CRP 1,6 mg/dL, 9 responden (18,4%) memiliki kadar CRP 3,2 mg/dL dan 8 responden (16,3%) memiliki kadar CRP 6,4 mg/dL. Berdasarkan uji statistik Kendall's tau-b didapatkan nilai signifikansi $0,001 < 0,05$ yang berarti ada hubungan yang signifikan*

antara kadar CRP dengan derajat keparahan. Nilai koefisien korelasi 0,708 menunjukkan koefisien hubungan yang kuat antara kadar CRP dengan derajat keparahan. Hal ini membuktikan bahwa semakin tinggi kadar CRP pasien COVID-19 yang ditemukan, maka semakin berat derajat penyakit yang kemungkinan diderita oleh pasien tersebut, sehingga terdapat hubungan yang erat antara kadar CRP dengan derajat penyakit pasien COVID-19.

Kata kunci: CRP, COVID-19, Derajat Keparahan Penyakit

PENDAHULUAN

Pada tanggal 31 Desember tahun 2019, di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China terjadi kejadian luar biasa yang disebabkan oleh infeksi virus [1]. Pada tanggal 7 Januari 2020 China berhasil mengidentifikasi bahwa penyakit menular yang disebabkan oleh virus tersebut merupakan *coronavirus* jenis baru yang menyebabkan infeksi saluran pernafasan pada manusia dan diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) [2], [3], [4], [5].

Virus ini kemudian dengan cepat menyebar hampir ke seluruh penjuru dunia dan menjelma menjadi malapetaka bagi masyarakat hingga menyebabkan kematian ribuan jiwa di seluruh dunia [6]. Tiga bulan berselang dari kejadian luar biasa tersebut tepatnya tanggal 11 Maret 2020, organisasi kesehatan dunia atau World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi [7]. Di Indonesia sendiri beberapa hari sebelum penetapan status COVID-19 sebagai pandemi oleh WHO, tepatnya per tanggal 2 Maret 2020 Presiden Negara Republik Indonesia Joko Widodo secara resmi mengumumkan ditemukannya kasus COVID-19 pertama di Indonesia [8]. Hingga saat ini perkembangan COVID-19 secara global masih menunjukkan tren peningkatan [9]. Terhitung pada akhir Desember Tahun 2021 telah ditemukan lebih dari 272 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 termasuk diantaranya sebanyak 5,5 juta kasus kematian telah dilaporkan ke WHO [9].

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* [10]. Pada pasien COVID-19 berdasarkan gejala klinis, derajat COVID-19 memiliki beberapa kategori yaitu tanpa gejala, ringan, sedang dan berat [11]. Pada kategori tanpa gejala dimana pasien tidak ditemukan gejala yang berarti [11]. Kategori ringan, pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia [12]. Kategori sedang pada pasien dewasa pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ >90% [12]. Pada kategori berat pada pasien dewasa pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ <90% pada udara ruangan [12].

Tingginya angka kematian sangat erat kaitannya dengan derajat keparahan penyakit, sehingga deteksi dini derajat keparahan penyakit merupakan salah satu kunci untuk menurunkan angka kematian. Pada dasarnya, parameter laboratorium rutin dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan COVID-19. Salah satu parameter laboratorium yang diduga berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19 adalah *C-Reactive Protein* (CRP) [13].

CRP adalah protein dalam serum yang merupakan penanda inflamasi pada tubuh [14]. Jika terjadi inflamasi, maka kadar CRP pada tubuh akan meningkat secara signifikan. Berdasarkan hal tersebut, pemeriksaan CRP dapat dijadikan sebagai tes penyaring untuk mengetahui tingkat keparahan COVID-19. CRP merupakan suatu struktur protein pentamer yang diproduksi di hepar [15]. Kadar CRP pada infeksi virus berkorelasi dengan inflamasi yang ditimbulkan oleh respon tubuh mengeliminasi virus.

Respon ini berkaitan dengan kemampuan CRP menginduksi terjadinya fagositosis [14]. CRP telah ditemukan sebagai penanda penting yang berubah secara nyata pada pasien COVID-19 dengan gejala berat. Peningkatan CRP yang signifikan ditemukan dengan kadar 20 sampai 50 mg/dL pada pasien dengan COVID-19. Dalam sebuah meta-analisis, *cut-off* CRP >10 mg/dL telah terbukti menjadi prediktor luaran yang buruk pada COVID-19, dengan sensitivitas 51% dan spesifisitas 88% [16]. Konsentrasi CRP dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit dan besarnya respons inflamasi akut [17].

Peningkatan CRP dalam darah penderita COVID-19 juga diduga disebabkan oleh badai sitokin, seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 dan IL-6 [18]. Selanjutnya IL-6 menstimulasi sel hepatosit untuk memproduksi protein fase akut (PFA) seperti CRP [18]. Saat benda asing (virus COVID-19) masuk maka tubuh akan merespon dan memberi sinyal kepada sel pertahanan tubuh untuk bergerak ke tempat yang menjadi sumber benda asing tersebut berada. Sel tersebut merupakan sel darah putih yang salah satu diantaranya adalah monosit atau makrofag yang berfungsi sebagai fagositosis. Fagosit beredar di seluruh tubuh, mencari potensi ancaman seperti bakteri dan virus yang berada dalam tubuh untuk dimakan dan kemudian dihancurkan. Monosit berada di darah dan jika bermigrasi ke jaringan akan menjadi makrofag yang selanjutnya melepaskan sitokin proinflamasi. Pertahanan humoral sistem imun nonspesifik ini menggunakan berbagai molekul larut tertentu yang diproduksi di tempat infeksi dan berfungsi mengatasi masalah lokal. Namun ada faktor larut lainnya yang diproduksi di tempat lebih jauh dan dikerahkan ke jaringan sasaran melalui sirkulasi seperti komplemen dan PFA.

Penelitian tentang hubungan kadar CRP dengan penyakit-penyakit inflamasi memang sudah banyak dilakukan, namun data tentang hubungan CRP dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP terhadap derajat keparahan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso Kalimantan Barat.

METODE

Penelitian ini berdesain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dan telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Soedarso Nomor 72/RSUD/KEPK/IX/2022. Penelitian dilakukan pada bulan September 2022 dengan melakukan pengambilan data rekam medik berupa derajat keparahan pasien dan kadar CRP pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso Kalimantan Barat. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*, dimana kriteria inklusi yang diberlakukan adalah pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso, memiliki data hasil skrining kadar CRP dengan metode aglutinasi lateks, derajat keparahan sedang dan berat menurut standar WHO [12], dan dirawat antara bulan Januari – Desember 2021; sedangkan data vaksinasi dan lama rawat inap tidak menjadi pertimbangan. Kriteria eksklusi yang diberlakukan adalah pasien dengan infeksi bakteri di paru-paru dan pasien yang memiliki penyakit bawaan seperti diabetes mellitus, HIV/AIDS, dan hipertensi. Berdasarkan kriteria ini didapat 49 responden dalam penelitian.

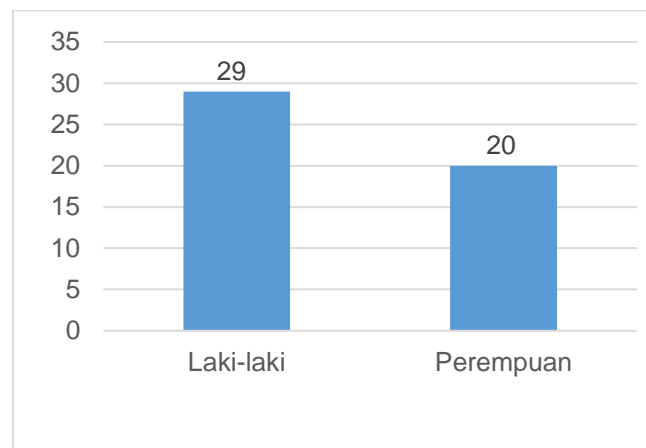
Pemeriksaan CRP dilakukan oleh ahli teknologi laboratorium medis laboratorium rumah sakit dr. Soedarso dengan cara semi-kuantitatif metode aglutinasi lateks dan pengumpulan data derajat keparahan pasien dilakukan dengan observasi data rekam medis. Alat dan bahan yang digunakan untuk pemeriksaan CRP antara lain slide kaca berlatar hitam, pipet pengaduk datar, rotator, reagen lateks CRP, dan NaCl 0,9%. Prosedur pemeriksaan CRP semi-kuantitatif adalah sebagai berikut: diteteskan 50 μ L NaCl 0,9% pada masing-masing pengenceran (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, dan seterusnya); kemudian ditambahkan 50 μ L serum pasien pada pengenceran 1/2 (homogenkan), dari pengenceran 1/2 diambil lagi 50 μ L dan dipindahkan ke

pengenceran 1/4 (homogenkan), seterusnya hingga pengenceran 1/16 (dari pengenceran 1/16 jangan dibuang, jika masih positif dapat dilanjutkan ke pengenceran selanjutnya); setelah dibuat pengenceran dan ditambahkan serum pasien, dilanjutkan dengan menambahkan 50 μ L reagen lateks CRP ke setiap seri pengenceran; aduk campuran tersebut dengan pipet pengaduk kemudian putar slide dengan rotator 100 RPM selama 2 menit; munculnya aglutinasi menunjukkan hasil positif; kadar CRP adalah nilai pengenceran dikali 0,8 mg/dL.

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara statistik dengan uji korelasi Kendall's Tau-b menggunakan aplikasi SPSS 22 untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar CRP dengan derajat keparahan pasien COVID-19.

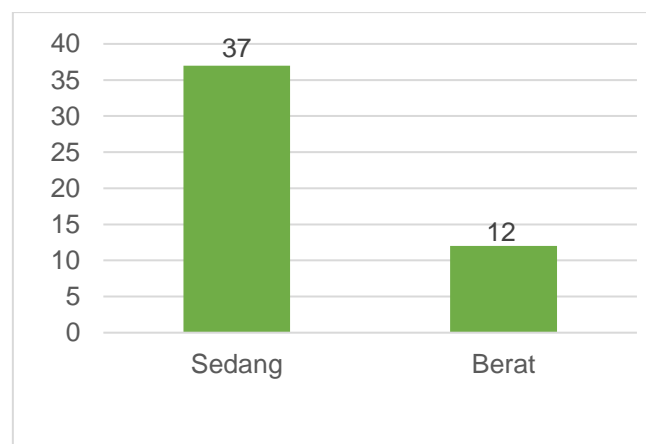
HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2022 dengan mengumpulkan data rekam medis berupa kadar CRP dan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso sepanjang bulan Januari – Desember 2021.



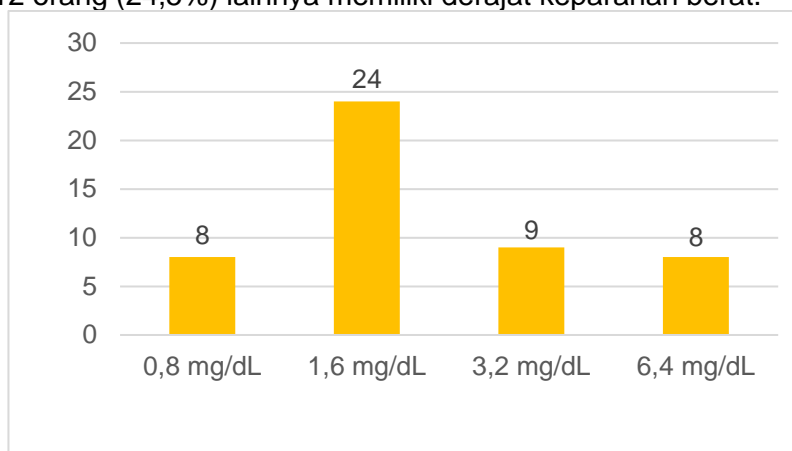
Gambar 1. Sebaran Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Gambar 1 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso terdiri dari 29 orang laki-laki (59,2%) dan 20 orang perempuan (40,8%).



Gambar 2. Sebaran Responden Berdasarkan Derajat Keparahan

Gambar 2 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso memiliki derajat keparahannya sedang, yaitu 37 orang (75,5%); sedangkan 12 orang (24,5%) lainnya memiliki derajat keparahan berat.



Gambar 3. Sebaran Responden Berdasarkan Kadar CRP

Pada Gambar 3 dapat dilihat bahwa distribusi frekuensi kadar CRP penderita COVID-19 dengan total 49 sampel, 8 responden (16,3%) memiliki kadar CRP 0,8 mg/dL, 24 responden (49%) memiliki kadar CRP 1,6 mg/dL, 9 responden (18,4%) memiliki kadar CRP 3,2 mg/dL dan 8 responden (16,3%) memiliki kadar CRP 6,4 mg/dL.

Selanjutnya adalah melakukan uji statistik untuk melihat hubungan antara kadar CRP dengan derajat keparahan pasien COVID-19 yang di rawat inap di RSUD dr. Soedarso, yaitu dengan uji Kendall's Tau (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Uji Kendall's Tau-b Kadar CRP dengan Derajat Keparahan

	Kendall's Tau-b	
	Signifikansi	Koefisien Korelasi
Kadar CRP (mg/dL)- Derajat Keparahan	0,001	0,708

Hasil uji korelasi sebagaimana terlihat pada Tabel 1 menunjukkan nilai signifikansi antara variabel kadar CRP dengan derajat keparahan adalah 0,001 ($<0,05$) yang berarti ada hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat keparahan. Nilai koefisien korelasi yang didapat sebesar 0,708 menunjukkan kekuatan hubungan yang kuat antara variabel kadar CRP dengan derajat keparahan. Ini membuktikan bahwa semakin tinggi kadar CRP maka semakin berat pula derajat penyakit yang diderita oleh pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP terhadap derajat keparahan pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso dan telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Soedarso Nomor 72/RSUD/KEPK/IX/2022. Dari pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso yang melakukan pemeriksaan CRP dengan kategori derajat sedang dan berat didapatkan total 49 responden. Distribusi frekuensi subjek penelitian didapatkan responden berjenis kelamin laki-laki sebanyak 29 orang (59,2%), lebih banyak jika dibandingkan dengan perempuan yang hanya sebanyak 20 orang (40,8%). Jumlah pasien COVID-19 yang didominasi oleh laki-laki juga ditemukan

pada penelitian Anwar dkk. [19] yang mendapatkan pasien laki-laki berjumlah 60 orang (55,6%) dan pasien perempuan 48 orang (44,4%). Hal ini diduga disebabkan oleh perbedaan hormon seks antara laki-laki dengan perempuan dan pengaruhnya terhadap respons imun bawaan dan adaptif [20]. Kadar hormon estrogen yang lebih tinggi pada wanita diduga menjadi faktor protektif dalam infeksi COVID-19. Estrogen diketahui dapat menurunkan ekspresi ACE2, yaitu reseptor pada permukaan sel yang menjadi pintu masuk virus SARS-CoV-2 ke dalam sel target [20].

Sangat penting untuk menentukan tingkat keparahan COVID-19 untuk diagnosis, pengobatan, dan pencegahan komplikasi yang dapat terjadi pada pasien. Dibutuhkan biomarker yang dapat digunakan untuk mengkategorikan pasien berdasarkan kelompok keparahan mereka dan untuk memprediksi kemungkinan pasien yang akan mengalami tingkat penyakit atau komplikasi yang berat. Sudah diketahui bahwa CRP homopentamerik, yang merupakan biomarker inflamasi, meningkat pada pasien yang menderita COVID-19. CRP diketahui meningkat sebagai respons terhadap luka, infeksi, dan inflamasi. Sebagai protein fase akut, konsentrasi CRP serum meningkat setidaknya 25% selama proses inflamasi berlangsung. Sel hepar yang bergantung pada interleukin (IL)-6 menghasilkan CRP. Fungsinya adalah untuk mengaktifkan komplemen C1q, yang menyebabkan opsonisasi patogen. Infeksi bakteri, yang dapat meningkat hingga 1.000 kali lipat, memiliki konsentrasi tertinggi. Ketika rangsangan inflamasi berhenti, CRP menurun secara eksponensial dalam 18 – 20 jam [21].

Peningkatan kadar CRP pada stadium awal COVID-19 berkaitan dengan kerusakan paru dan keparahan penyakit. Progresi penyakit menjadi pneumonia berkaitan dengan peningkatan CRP sirkulasi. Patogenesis CRP dimediasi oleh tipe isoformnya. CRP memiliki 3 isoform yang berbeda, yakni *native CRP* (nCRP), *monomeric* (mCPR) dan *mixed isoform* (mCRPm) yang semuanya dapat dideteksi dengan metode aglutinasi lateks. nCRP merupakan protein yang dibentuk oleh 5 monomer (pentamonomerik). Molekul ini memiliki 2 ligan pada sisi yang berlainan, yang berikatan dengan kalsium dan sisi lain berikatan dengan komplemen C1q dan reseptor Fc. Isoform ini disintesis terutama di liver, namun juga di sel lain seperti sel endotel, makrofag, limfosit, sel otot, dan adiposit. Setelah terjadinya ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2, kompleks ini kemudian diinternalisasi ke dalam sel dan menimbulkan respon hiperaktivitas dari angiotensin II, dimana salah satu efeknya adalah produksi CRP dan sitokin proinflamasi. CRP memicu efek yang buruk terhadap organisme yang dimediasi oleh aktivasi komplemen, berikatan dengan reseptor Fc dan menginduksi apoptosis. Produksi CRP dan sitokin proinflamasi merupakan bagian dari badai sitokin yang dijumpai pada COVID-19 [22].

Kasus sedang adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak) dan $SpO_2 \geq 90$ dan kasus berat adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia disertai laju pernapasan $< 30x$ /menit, distress pernapasan, atau $SpO_2 < 90$ [12]. Pada penelitian ini didapat derajat sedang memiliki pasien paling banyak yaitu 37 dari 49 pasien. Pada derajat berat memiliki 12 pasien dari 49 pasien. Hal ini sejalan dengan penelitian Anwar dkk. [19] dimana derajat sedang memiliki pasien paling banyak yaitu 75 pasien dari 108 pasien. Pada penelitian juga diperoleh derajat kategori tidak selalu sama dengan kadar CRP karena dilihat lagi dari kondisi umum pasien yang menentukan derajat kategori pada pasien COVID-19.

Penelitian ini menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat keparahan dengan kekuatan hubungan yang kuat. Temuan ini juga sejalan dengan penelitian Anwar dkk. [19] yang mengemukakan adanya hubungan yang bermakna antara kadar CRP dan derajat penyakit pasien COVID-19. Hal ini membuktikan bahwa semakin tinggi kadar CRP pasien COVID-19 yang ditemukan, maka semakin berat derajat penyakit yang kemungkinan diderita oleh pasien tersebut,

sehingga terdapat hubungan yang erat antara kadar CRP dengan derajat penyakit pasien COVID-19.

Kelemahan dalam penelitian ini adalah tidak menentukan pada hari keberapa pemeriksaan lab dilakukan pada pasien rawat inap, tidak mendata status vaksinasi pasien, dan masih menggunakan metode semi-kuantitatif untuk pengukuran kadar CRP.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan derajat keparahan COVID-19, khususnya sedang dan berat, yang dirawat inap di RSUD dr. Soedarso.

Disarankan untuk melakukan penelitian yang mengukur penanda inflamasi lainnya untuk memantau derajat keparahan pada pasien COVID-19 seperti interleukin secara molekuler dan hubungannya dengan parameter-parameter hematologi lainnya seperti hemoglobin, hematokrit, jumlah leukosit, jenis leukosit, dan lain-lain.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] M. Mohamadian, H. Chiti, A. Shoghli, S. Biglari, N. Parsamanesh, and A. Esmaeilzadeh, "COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis," *J Gene Med*, vol. 23, no. 2, p. e3303, Feb. 2021, doi: 10.1002/jgm.3303.
- [2] R. Ochani *et al.*, "COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management," *Infez Med*, vol. 29, no. 1, pp. 20–36, 2021, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/33664170>
- [3] W. Wang, J. Tang, and F. Wei, "Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China," *J Med Virol*, vol. 92, no. 4, pp. 441–447, Apr. 2020, doi: 10.1002/jmv.25689.
- [4] D. Cucinotta and M. Vanelli, "WHO declares COVID-19 a pandemic," *Acta Biomedica*, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- [5] M. Pal, G. Berhanu, C. Desalegn, and V. Kandi, "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update," *Cureus*, vol. 12, no. 3, p. e7423, Mar. 2020, doi: 10.7759/cureus.7423.
- [6] I. Chakraborty and P. Maity, "COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention," *Sci Total Environ*, vol. 728, p. 138882, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138882.
- [7] E. Petersen *et al.*, "Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics," *Lancet Infect Dis*, vol. 20, no. 9, p. e238–e244, Sep. 2020, doi: 10.1016/s1473-3099(20)30484-9.
- [8] B. Nugraha, L. K. Wahyuni, H. Laswati, P. Kusumastuti, A. B. Tulaar, and C. Gutenbrunner, "COVID-19 pandemic in Indonesia: Situation and challenges of rehabilitation medicine in Indonesia," *Acta Med Indones*, vol. 52, no. 3, p. 299–305, Jul. 2020, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/33020342>
- [9] R. K. Mohapatra, A. K. Sarangi, V. Kandi, M. Azam, R. Tiwari, and K. Dhama, "Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2); an emerging threat: Current global scenario," *J Med Virol*, vol. 94, no. 5, pp. 1780–1783, May 2022, doi: 10.1002/jmv.27561.
- [10] M. Marks, G. O'Hara, C. Houlihan, L. Bell, M. Heightman, and N. Hart, "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2," in *Encyclopedia of Respiratory Medicine (Second Edition)*, Second Edition., S. M. Janes, Ed., Oxford: Academic Press, 2022, pp. 231–242. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102723-3.00139-6>.
- [11] B. Alattas, A. Azaz, D. Rawat, M. Midday, and R. Bitar, "Clinical manifestations and outcome in children with COVID-19 infection in Abu Dhabi: a retrospective single-centre

- study,” *BMJ Paediatr Open*, vol. 5, no. 1, p. e001219, 2021, doi: 10.1136/bmjpo-2021-001219.
- [12] T. D. Suryananda and R. Yudhawati, “Association of serum KL-6 levels on COVID-19 severity: A cross-sectional study design with purposive sampling,” *Ann Med Surg (Lond)*, vol. 69, p. 102673, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.amsu.2021.102673.
- [13] M. Ahnach, S. Zbiri, S. Nejjari, F. Ousti, and C. Elkettani, “C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity,” *J Med Biochem*, vol. 39, no. 4, p. 500—507, Oct. 2020, doi: 10.5937/jomb0-27554.
- [14] N. R. Sproston and J. J. Ashworth, “Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection,” *Front Immunol*, vol. 9, p. 754, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
- [15] S. M. Nehring, A. Goyal, and B. C. Patel, *C Reactive Protein*. Treasure Island: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. [Online]. Available: <http://europepmc.org/books/NBK441843>
- [16] I. Huang, R. Pranata, M. A. Lim, A. Oehadian, and B. Alisjahbana, “C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis,” *Ther Adv Respir Dis*, vol. 14, p. 1753466620937175, 2020, doi: 10.1177/1753466620937175.
- [17] N. R. Smilowitz *et al.*, “C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19,” *Eur Heart J*, vol. 42, no. 23, p. 2270—2279, Jun. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103.
- [18] S. Kany, J. T. Vollrath, and B. Relja, “Cytokines in Inflammatory Disease,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 23, p. E6008, Nov. 2019, doi: 10.3390/ijms20236008.
- [19] A. M. A. Anwar, S. Buraena, R. F. Syamsu, I. L. D. Kanang, and A. H. Muchsin, “Hubungan Kadar C-Reactive Protein dengan Derajat Penyakit Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Inche Abdul Moeis Samarinda Tahun 2021,” *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, vol. 2, no. 9, pp. 646–655, 2022.
- [20] A. D. Tyastuti, “Hubungan Antara Kadar C-Reactive Protein Dengan Derajat Keparahan COVID-19 Studi Observasional Analitik Pada Pasien Rawat Inap Di RS Islam Sultan Agung Semarang,” Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Semarang, 2022.
- [21] K. S. Atmaja, A. A. G. O. S. Wicaksana, I. W. A. S. Putra, and W. W. S. Putra, “Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19,” *Intisari Sains Medis*, vol. 12, no. 2, pp. 680–685, 2021.
- [22] N. W. S. Asih, “Hubungan NLR, Kadar CRP dan D-dimer terhadap Derajat Keparahan Penyakit Pasien COVID-19 di RSUD Wangaya Denpasar,” *Jurnal Medika Udayana*, vol. 11, no. 12, pp. 14–21, 2022.