



HUBUNGAN KADAR HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN DENGAN MORTALITAS PENDERITA COVID-19

Candra Pamungkas¹, Evi Liliek Wulandari², Jarot Subandono³

Affiliation:

1. Program Studi Sarjana Kedokteran
Universitas Sebelas Maret,
Surakarta
2. Departemen Penyakit Dalam
Rumah Sakit Universitas Sebelas
Maret, Surakarta
3. Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret, Surakarta

Correspondence :

Candra Pamungkas,
candrapamungkas@student.uns.ac.id,
Fakultas Kedokteran Universitas
Sebelas Maret

Received: 07/12/2022

Accepted: 24/02/2023

Published: 01/07/2023



Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



ABSTRACT

Introduction: The disease pathophysiology of COVID-19 was played by excessive inflammation that can involve C-Reactive Protein due to induction of proinflammatory cytokines. There hadn't been many research studies on hs-CRP especially the correlation with COVID-19 which was a new outbreak. The aim of this study was to determine the supporting relationship in the form of the results of the hs-CRP examination with the mortality of COVID-19 patients treated at the Sebelas Maret University Hospital.

Methods: This research was observational with a cross-sectional approach through secondary data, namely medical records. The study population included all confirmed COVID-19 patients at Sebelas Maret University Hospital who had hs-CRP examinations carried out in the April 2020 - June 2021 range with a sampling technique in the form of purposive sampling.

Results: A mean hs-CRP of 2.86 (SD ± 4.35) were obtained from 122 patients and had a mortality rate of 15 (12.3%) with a mean hs-CRP of 10.43 (SD ± 6.7). The Spearman correlation test shows $p = 0.000$ with a coefficient of 0.471.

Conclusion: There was a correlation between hs-CRP levels and mortality of COVID-19 patients at Sebelas Maret University Hospital.

Keywords: hs-CRP; mortality. COVID-19

ABSTRAK

Pendahuluan: Patofisiologi COVID-19 diperankan oleh inflamasi berlebihan yang dapat melibatkan C-Reactive Protein akibat induksi sitokin proinflamasi. Belum terdapat banyak studi penelitian mengenai hs-CRP terlebih hubungan dengan COVID-19 yang merupakan wabah baru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penunjang berupa hasil pemeriksaan hs-CRP dengan mortalitas penderita COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.

Metode: Penelitian ini berupa observasional dengan pendekatan *cross sectional* melalui data sekunder yaitu rekam medis. Populasi penelitian meliputi seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret yang telah dilakukan pemeriksaan hs-CRP pada rentang April 2020 – Juni 2021 dengan teknik sampling berupa *purposive sampling*.

Hasil: Rerata hs-CRP 2.86 (SD ± 4.35) diperoleh dari 122 pasien dan memiliki angka mortalitas sebesar 15 (12.3 %) dengan rerata hs-CRP 10.43 (SD ± 6.7). Uji korelasi Spearman menunjukkan $p = 0.000$ dengan koefisien korelasi 0.471.

Kesimpulan: Terdapat hubungan kadar hs-CRP dengan mortalitas penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.

Kata Kunci: COVID-19; hs-CRP; mortalitas.

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) oleh *World Health Organization* (WHO) telah dinyatakan sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020. Wabah COVID-19 menjadi pandemi kelima dalam sejarah di dunia setelah pandemi *Spanish flu* (H1N1) tahun 1918, *Asian flu* (H2N2) 1957, *Hongkong flu* (H3N2) 1968, dan *Pandemic flu* (H1N1) 2009. Pemerintah Indonesia mendeklarasikan kasus pertama terkonfirmasi COVID-19 pada 2 Maret 2020. Kasus COVID-19 di dunia terhitung 4 Maret 2021 terdapat 114.853.685 terkonfirmasi dan 2.554.694 kematian. Penyebaran virus di Indonesia diklasifikasikan oleh WHO dengan transmisi komunitas. Data di Indonesia didapatkan 1.361.098 terkonfirmasi, 147.845 kasus aktif (10,9%), 1.176.356 sembuh (86,4%), dan 36.897 meninggal atau CFR sebesar 2,7%. Kasus meninggal tersebut terdiri dari 56,4% laki-laki dan 43,6% perempuan. Jawa Tengah menduduki jumlah kasus tertinggi ketiga dengan 153.029 atau 11,5% dari total terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia [1,2].

Tidak sedikit pasien terdiagnosis COVID-19 yang membutuhkan alat bantu medis dan perawatan lebih lanjut maupun intensif di fasilitas pelayanan kesehatan. Namun, keterbatasan tenaga dan aspek materiil dari fasilitas pelayanan kesehatan merupakan hal yang dikhawatirkan serta ancaman bagi bersama. Patofisiologi penyakit tersebut diperankan oleh inflamasi berlebihan yang dapat melibatkan *C-Reactive Protein* akibat induksi sitokin proinflamasi. Pemeriksaan kadar CRP terutama melalui metode hs-CRP memiliki potensi untuk ditinjau lebih lanjut dalam kaitan erat dengan suatu penyakit dikarenakan belum banyak studi penelitian mengenai hs-CRP terlebih hubungan dengan COVID-19 yang merupakan wabah baru. Mortalitas sebagai informasi retrospektif yang dapat dijadikan evaluasi berkelanjutan mengenai ketepatan intervensi atau manajemen pada suatu sistem perawatan kesehatan. Hal tersebut dapat menunjukkan seberapa besar suatu penyakit perlu dijadikan perhatian terlebih berkaitan terhadap tingkat efektivitas dan efisiensi strategi dalam manajemen penyakit terutama COVID-19 di fasilitas pelayanan kesehatan pada suatu populasi [3-5]. Peneliti bermaksud melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar hs-CRP dengan mortalitas pada pasien terdiagnosis COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret serta diharapkan mampu memberikan data secara analitik, sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam manajemen pasien secara komprehensif dan keberadaan maupun kepentingan pemeriksaan hs-CRP sebagai penunjang terhadap pasien COVID-19.

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik melalui pendekatan *cross sectional*. Subjek penelitian merupakan pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 dan telah diperiksa kadar hs-CRP di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada rentang April 2020 hingga Juni 2021 melalui data sekunder berupa rekam medis dengan jumlah minimal sebesar 96 subjek secara *purposive sampling*. Variabel penelitian meliputi kadar hs-CRP sebagai independen dan mortalitas untuk dependen. Uji normalitas serta korelasi Spearman digunakan dalam analisis data penelitian. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RS Dr. Moewardi nomor 638/V/HREC/2021.

HASIL

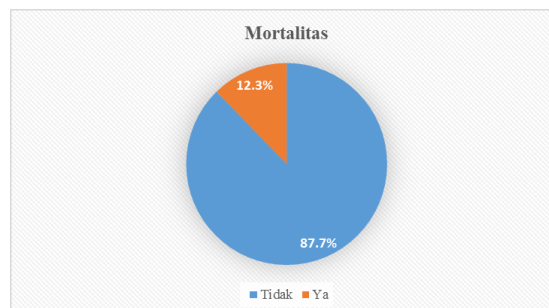
Hasil penelitian didapatkan sejumlah 122 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan kadar hs-CRP dalam masa perawatan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada rentang waktu April 2020 hingga Juni 2021. Pengumpulan data pasien diperoleh rerata hs-CRP yaitu 2.86 (SD ±4.35) dengan kadar 26.39 mg/L merupakan nilai terbesar sedangkan 0.00 mg/L menjadi terendah.

Distribusi Berdasarkan Mortalitas

Pada sampel penelitian didapatkan 15 (12.3 %) dari 122 pasien mengalami mortalitas dengan rerata kadar hs-CRP sebesar 10.43 (SD ±6.70). Sedangkan 1.80 (SD ±2.47) merupakan rerata kadar hs-CRP pada pasien yang tidak mengalami kematian.

Tabel 1. Mortalitas Pasien COVID-19

| Mortalitas | Frekuensi (%) | hs-CRP, rerata (SD) |
|------------|---------------|---------------------|
| Tidak | 107 (87.7) | 1.80 (2.47) |
| Ya | 15 (12.3) | 10.43 (6.7) |



Gambar 1. Proporsi Mortalitas Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada April 2020 – Juni 2021

Distribusi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Usia 40 – 59 tahun merupakan kelompok dengan jumlah terbanyak dengan 57 (46.72 %) pasien termasuk 7 mengalami mortalitas. Angka mortalitas tersebut setara dengan jumlah kematian pada kelompok usia ≥ 60 tahun sebanyak 7 (5.73 %) pasien dengan rerata kadar hs-CRP tertinggi sebesar 4.71 (SD ±5.86). Tidak terdapat mortalitas pada usia 0 – 18 tahun dengan distribusi terkecil sebanyak 1 (0.81 %) pasien serta kadar hs-CRP terendah sebesar 0.30. Perempuan dengan rerata hs-CRP 3.25 (SD ±5.35) memiliki jumlah distribusi lebih besar dibandingkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 62 (50.81 %) pasien. Terdapat 9 (15.51 %) pasien perempuan mengalami mortalitas serta jumlah tersebut lebih tinggi daripada laki-laki yang memiliki rerata hs-CRP 2.45 (SD ±2.93). Data penelitian menunjukkan bahwa rasio mortalitas laki-laki dengan perempuan adalah 2 : 3.

Tabel 2. Distribusi Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19

| Distribusi | Mortalitas | | hs-CRP, rerata (SD) |
|---------------|------------|----|------------------------|
| | Tidak | Ya | |
| Usia (tahun) | | | |
| 0 - 18 | 1 | 0 | 0.3 (0) |
| 19 - 39 | 36 | 1 | 1.51 (3.66) |
| 40 - 59 | 50 | 7 | 2.91 (4.20) |
| ≥ 60 | 20 | 7 | 4.71 (5.86) |
| Jenis Kelamin | | | |
| Laki-laki | 54 | 6 | 2.45 (2.93) |
| Perempuan | 53 | 9 | 3.25 (5.35) |

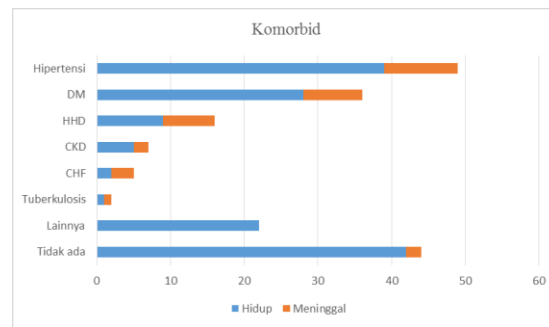
Distribusi Berdasarkan Komorbid

Data menunjukkan bahwa hipertensi menjadi komorbid terbanyak dengan jumlah 49 (40.16 %) pasien termasuk 10 (20.4 %) mengalami mortalitas sebagai angka kematian tertinggi. Pasien dengan CHF memiliki rerata kadar hs-CRP tertinggi sebesar 6.32 (SD ±5.91) diikuti oleh komorbid CKD 4.93 (SD ±4.69). Terdapat 2 (13.33 %) dari 15 pasien meninggal yang tidak memiliki komorbid.

Tabel 3. Distribusi Komorbid Pasien COVID-19

| Komorbid | Mortalitas | | hs-CRP, rerata (SD) |
|--------------|------------|----|------------------------|
| | Tidak | Ya | |
| Hipertensi | 39 | 10 | 3.54 (5.18) |
| DM | 28 | 8 | 4.29 (4.34) |
| HHD | 9 | 7 | 4.41 (4.69) |
| CKD | 5 | 2 | 4.93 (3.31) |
| CHF | 2 | 3 | 6.32 (5.91) |
| Tuberkulosis | 1 | 1 | 2.2 (2.1) |
| Lainnya | 22 | 0 | 1.41 (2.56) |
| Tidak ada | 42 | 2 | 2.24 (3.28) |

Keterangan: DM, *diabetes mellitus*; HHD, *hypertensive heart disease*; CKD, *chronic kidney disease*; CHF, *congestive heart failure*



Gambar 2. Distribusi Komorbid Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada April 2020 – Juni 2021

Distribusi Berdasarkan Diagnosis Sekunder

Hiperkoagulopati serta pneumonia merupakan 2 diagnosis sekunder terbanyak dengan masing-masing berjumlah 54 (44.26 %) dan 49 (40.16 %) pasien. Angka kematian tertinggi terdapat pada *cardiac arrest* sebanyak 14 pasien dengan rerata kadar hs-CRP 10.88 (SD ±6.72). Terdapat beberapa kondisi pasien dengan tingkat mortalitas 100 % dari diagnosis sekunder tersebut meliputi *cardiac arrest*, hiponatremia, hipernatremia, CRBBB, ensefalopati metabolik, dan syok sepsis.

Tabel 4. Distribusi Diagnosis Sekunder Pasien COVID-19

| Diagnosis Sekunder | Mortalitas | | hs-CRP, rerata (SD) |
|-----------------------|------------|----|---------------------|
| | Tidak | Ya | |
| Hiperkoagulopati | 46 | 8 | 3.62 (3.99) |
| Pneumonia | 37 | 12 | 4.26 (4.75) |
| Hipokalemia | 21 | 2 | 2.85 (3.23) |
| <i>Cardiac arrest</i> | 0 | 14 | 10.88 (6.72) |
| Gagal napas | 7 | 6 | 7.04 (5.58) |
| Anemia | 6 | 2 | 4.53 (5.46) |
| Sepsis | 1 | 2 | 7.29 (8.05) |
| Hipoalbuminemia | 2 | 1 | 6.22 (4.37) |
| Edema paru | 1 | 2 | 6.79 (6.7) |
| Melena | 1 | 1 | 2.29 (2.83) |
| Hiponatremia | 0 | 2 | 9.96 (0.65) |
| Hipernatremia | 0 | 1 | 9.38 (0) |

| | | | |
|------------------------|----|---|-------------|
| CRBBB | 0 | 1 | 0.4 (0) |
| Ensefalopati metabolik | 0 | 1 | 9.38 (0) |
| Syok sepsis | 0 | 1 | 17.31 (0) |
| Lain-lain | 40 | 0 | 1.57 (2.06) |
| Tidak ada | 12 | 0 | 1.82 (2.73) |

Keterangan: CRBBB, *complete the right bundle branch block*

Distribusi Berdasarkan Ruang Perawatan

Data penelitian didapatkan bahwa 97 (79.5 %) pasien telah melalui masa perawatan di ruang isolasi tekanan negatif tanpa ventilator serta menjadi ruang perawatan dengan jumlah distribusi terbanyak. Pasien yang diperlukan perawatan di ruang ICU dengan ventilator memiliki *outcome* mortalitas sebesar 100 % serta rerata kadar hs-CRP tertinggi yaitu 9.88 (SD \pm 6.11) diikuti ruang ICU tanpa ventilator 7.26 (SD \pm 5.77).

Tabel 5. Distribusi Ruang Perawatan Pasien COVID-19

| Ruang Perawatan | Mortalitas | | hs-CRP, rerata (SD) |
|--|------------|----|---------------------|
| | Tidak | Ya | |
| ICU dengan ventilator | 0 | 4 | 9.88 (6.11) |
| ICU tanpa ventilator | 3 | 8 | 7.26 (5.77) |
| Isolasi tekanan negatif tanpa ventilator | 87 | 10 | 2.39 (3.1) |
| Isolasi non tekanan negatif dengan ventilator | 1 | 0 | 0.5 (0) |
| Isolasi non tekanan negatif tanpa ventilator | 19 | 1 | 1.53 (2.17) |
| <i> Holding bed triage</i> isolasi non tekanan negatif | 11 | 4 | 5.21 (6.89) |

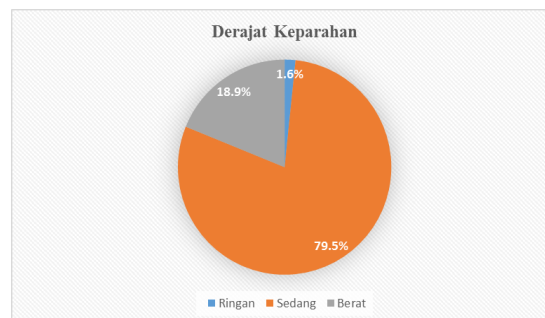
Keterangan: ICU, *intensive care unit*

Distribusi Berdasarkan Derajat Keparahan

Derajat sedang menjadi distribusi terbesar keparahan dengan jumlah 97 (79.5 %) pasien. Terdapat 15 pasien mengalami kematian dan menunjukkan tingkat mortalitas sebesar 65.21 % dari 23 pasien derajat berat yang memiliki rerata kadar hs-CRP tertinggi yaitu 8.29 (SD ±6.44).

Tabel 6. Distribusi Derajat Keparahan Pasien COVID-19

| Derajat | Mortalitas | | hs-CRP, rerata (SD) |
|---------|------------|----|---------------------|
| | Tidak | Ya | |
| Ringan | 2 | 0 | 6.95 (2.29) |
| Sedang | 97 | 0 | 1.49 (2.16) |
| Berat | 8 | 15 | 8.29 (6.44) |



Gambar 3. Proporsi Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada April 2020 – Juni 2021

Analisis Data

Uji normalitas menggunakan perangkat lunak SPSS diinterpretasikan melalui Kolmogorov-Smirnov dikarenakan jumlah sampel lebih dari 50. Pada penelitian ini didapatkan nilai signifikansi 0.000 yang diartikan lebih kecil dari 0.05 sehingga data dinyatakan tidak terdistribusi normal. Uji korelasi Spearman digunakan karena data tidak terdistribusi normal. Interpretasi hasil uji didapatkan nilai signifikansi 0.000 dan diartikan kurang dari 0.05 sehingga variabel penelitian memiliki hubungan secara signifikan. Koefisien korelasi menunjukkan 0.471 sehingga hubungan mempunyai kekuatan sedang dikarenakan termasuk dalam rentang 0.26 – 0.50. Nilai positif pada koefisien korelasi menandakan bahwa variabel penelitian memiliki hubungan searah.

PEMBAHASAN

Terdapat berbagai penyakit penyerta pasien pada penelitian ini dan data tersebut sesuai dengan studi oleh Sukmagautama *et al* [6] yang menunjukkan bahwa hipertensi, diabetes mellitus, penyakit pernapasan, dan penyakit kardiovaskular ditemukan terbanyak sebagai komorbid pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Studi meta analisis oleh Almeida-Pititto *et al* [7] pada 18.012 pasien COVID-19 di 5 negara menyatakan diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular merupakan faktor risiko tinggi pada derajat

keparahan maupun mortalitas penyakit menular tersebut serta diperlukan untuk menjadi fokus perhatian secara intensif dalam manajemen infeksi [9-10].

Reseptor ACE2 merupakan komponen utama dan berperan meningkatkan peluang virus SARS-CoV-2 melakukan afinitas ikatan secara kuat pada kondisi hipertensi. Perubahan *post receptor signaling pathways* dikarenakan ikatan reseptor ACE2 oleh virus SARS-CoV-2 dapat menginisiasi *myocardial injury* dan proses protrombotik akibat disfungsi endotel. Migrasi serta adhesi marker inflamasi diperankan oleh angiotensin II pada hipertensi yang menginduksi respons inflamasi berupa peningkatan permeabilitas maupun proliferasi hingga kekakuan pembuluh darah akibat peningkatan VEGF dan endotelin. Marker inflamasi seperti hs-CRP berkorelasi positif dengan tekanan tinggi sistolik dan diastolik. Keterlibatan CRP dalam *remodeling* jantung dan vaskular sebagai respons tekanan berlebihan dapat dihubungkan dengan proses kekakuan pembuluh darah, aterosklerosis, kejadian kardiovaskular, dan *end organ damage* [11-15].

Studi meta analisis oleh Corona *et al*⁷ menunjukkan disfungsi paru pada pasien diabetes mellitus dimanifestasikan akibat penurunan volume paru maupun kapasitas difusi paru serta gangguan kontrol ventilasi, tonus bronkomotor, dan persarafan noradrenergik. Respons inflamasi berlebihan dan limfositopenia berkaitan dengan peningkatan aktivasi *Renin Angiotensin System* (RAS) di beberapa jaringan pada DM sehingga lebih rentan terhadap infeksi. Kadar HbA1C di atas target kontrol berkorelasi positif dengan peningkatan hs-CRP pada DM. Inflamasi kronis pada jalur metabolisme berupa resistensi insulin termasuk regulasi fungsi jaringan adiposa melibatkan mekanisme sintesis serta pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Eksaserbasi badai sitokin dapat terjadi pada pasien diabetes mellitus ketika terinfeksi akibat disfungsi respons sitokin proinflamasi [16-18].

Penyakit kardiovaskular berpotensi meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas COVID-19. Pada waktu bersamaan, dampak badai sitokin pada sistem kardiovaskular dapat terjadi akibat ketidakseimbangan aktivasi sel T dengan pelepasan sitokin secara tidak terkontrol. Penyakit COVID-19 yang berlanjut dapat menginisiasi dan menunjukkan tanda *coronary artery disease* berat maupun miokarditis. Kerusakan miokard disebabkan oleh cedera langsung akibat peningkatan aktivitas ACE2 di jantung dan arteri koroner maupun mekanisme eksaserbasi sekunder berupa hipoksia akibat kegagalan pernapasan. Kadar hs-CRP berkaitan dengan risiko penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, infark miokard, stroke iskemik, hingga kematian serta memiliki kekuatan lebih dibandingkan LDL-C sebagai prediktor terhadap kejadian kardiovaskular. Kadar hs-CRP memiliki korelasi terbalik dengan kapasitas fungsional dan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) sehingga peningkatan kadar dapat menunjukkan risiko lebih tinggi mengalami mortalitas pada pasien CHF serta proses inflamasi memiliki peran penting dalam kondisi tersebut [19-20].

Pasien COVID-19 dengan CKD memiliki risiko tinggi mengalami mortalitas sesuai hasil studi meta analisis oleh Cai *et al* [5] yang menunjukkan bahwa tingkat kematian pada usia < 70 tahun (OR 8.69) lebih besar dibandingkan \geq 70 tahun (OR 2.44). Hal tersebut dapat terjadi akibat usia lebih lanjut cenderung memiliki komplikasi atau kondisi multimorbiditas seperti hipertensi, DM, penyakit jantung koroner, PPOK, maupun penyakit cerebrovaskular sehingga kematian ketika terinfeksi COVID-19 tidak spesifik terhadap CKD disertai kemungkinan keterlambatan dalam mendiagnosis. Kerusakan sistem imun sebagai respons berlebihan dari

peningkatan stres oksidatif akibat sitokin proinflamasi meningkat pada pasien CKD yang menyebabkan kerentanan terjadi infeksi secara progresif oleh virus serta dapat memperburuk kondisi inflamasi terutama paru. Peningkatan kadar CRP pada pasien CKD dapat menunjukkan proses inflamasi yang sedang terjadi serta memiliki korelasi negatif dengan *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) dan kadar albumin serum [5,14].

Pada penelitian ini terdapat 2 (13.33 %) dari 15 pasien mortalitas yang tidak memiliki komorbid. Pasien pertama disebutkan mengalami sepsis dengan koinfeksi bakteri ketika masa perawatan sedangkan pasien kedua telah terjadi syok sepsis. Studi oleh Al-Mutair *et al*² di 5 rumah sakit Arab Saudi menunjukkan bahwa pasien yang telah membutuhkan perawatan ICU memiliki tingkat mortalitas sebesar 58.1 % dan terdapat 42 (84 %) dari 50 pasien COVID-19 meninggal dengan kondisi syok sepsis (*p-value* = 0.001). Sepsis berkaitan dengan disregulasi respons sistem imun dan produksi *nitric oxide* berlebihan yang dapat menginisiasi disfungsi endotel maupun organ. Penurunan ekspresi *Human Leukocyte Antigen (HLA)-DR isotype* pada monosit dan peningkatan aktivitas sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dalam kondisi sepsis dapat menyebabkan immunosupresi yang membuka peluang terjadi infeksi oportunistik. Syok sepsis sebagai syok distributif paling umum ditemukan pada pasien COVID-19 dapat diperankan langsung oleh virus penyebab penyakit tersebut atau koinfeksi bakteri. Penyakit COVID-19 dan sepsis berkaitan dengan hiperinflamasi atau badai sitokin yang dapat menginisiasi kehilangan tonus vasomotor serta hipotensi, penurunan aliran balik vena, gangguan perfusi jaringan, dan disfungsi organ multipel akibat hipovolemia pada pasien dengan kondisi berlanjut menjadi syok sepsis. Mekanisme tersebut meningkatkan risiko mortalitas pasien COVID-19 [2,11,21].

Terdapat klinis pasien berupa hiperkoagulopati sebagai kondisi penyerta dengan jumlah terbanyak ditemukan pada penelitian ini. Disfungsi koagulasi telah dibuktikan berkaitan dengan COVID-19 sekaligus menjadi predisposisi *thromboembolism* yang meningkatkan risiko mortalitas sebagai konsekuensi. Studi meta analisis oleh Malas *et al*¹⁷ pada 8.271 pasien terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan prevalensi terjadi *Venous Thromboembolism* (VTE) sebesar 21%, *Deep Vein Thrombosis* (DVT) 20%, *Pulmonary Embolism* (PE) 13%, dan *Arterial Thromboembolism* (ATE) 2%. Patofisiologi COVID-19 disebut sebagai suatu *thromboinflammatory syndrome* berupa disfungsi endotel secara difus maupun hiperkoagulopati luas serta dapat berkembang menjadi mikroangiopati sistemik dan *thromboembolism*. Biomarker *thromboinflammatory* seperti hs-CRP dapat mengambil peran penting serta menjadi prediktor prognosis buruk dalam mekanisme tersebut [6,17].

Pada penelitian ini didapatkan bahwa henti jantung menjadi kondisi kegawatdaruratan dengan frekuensi tersering serta tingkat mortalitas tertinggi sebesar 100 %. Studi oleh Sultanian *et al*²⁶ menunjukkan prevalensi bahwa 88 dari 422 (20.9%) pasien COVID-19 mengalami *Out-Hospital Cardiac Arrest* (OHCA) dan 72 dari 357 (20.2%) berada pada *In-Hospital Cardiac Arrest* (IHCA) serta henti jantung dengan ritme shockable terdapat pada 7.5% kasus OHCA dan 18.5% kejadian IHCA. Predisposisi henti jantung seperti aritmia, miokarditis, sindrom koroner akut, hipoksia, inflamasi sistemik berlebihan, disfungsi koagulasi, dan ketidakseimbangan elektrolit berperan meningkatkan risiko mortalitas pada COVID-19. Aritmia dalam kondisi miokarditis akut dapat disebabkan oleh efek sitopatik secara langsung yang akan menginisiasi ketidakseimbangan aliran listrik, iskemia serta disfungsi *gap junction* akibat ekspresi *connexins* di miokard terganggu, dan gangguan kanal ion. Sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α memiliki efek secara langsung pada miokardium berupa pemanjangan durasi potensial aksi

ventrikel. Aritmia yang mengancam jiwa dapat terjadi dalam kondisi pemanjangan QT akibat hiperaktivasi sistem simpatik jantung diinduksi oleh sitokin melalui hipotalamus sentral maupun jalur perifer berupa aktivasi ganglia stellate serta peningkatan kadar CRP dapat diamati pada mekanisme tersebut. *Pulseless Electrical Activity* (PEA) dan *asystole* sekunder akibat hipoksia maupun asidosis berkaitan dengan henti jantung pada pasien kritis COVID-19 disertai ARDS [21,22].

Penelitian ini memberikan hasil bahwa terdapat korelasi positif antara kadar hs-CRP dengan mortalitas pasien COVID-19 dan menunjukkan kesesuaian terhadap beberapa studi. Studi oleh Ding *et al* [8] pada 311 pasien COVID-19 memperlihatkan bahwa 30 pasien dengan derajat keparahan berat memiliki kadar hs-CRP lebih tinggi dibandingkan ringan hingga sedang (p -value = 0.036). Studi meta analisis oleh Malik *et al* [18] pada 4.843 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa peningkatan dengan kadar CRP > 10 mg/L memiliki empat kali lebih berisiko mengalami *outcome* yang buruk (OR 3.97). *Outcome* buruk tersebut termasuk pasien dengan perawatan ICU, kebutuhan ventilasi mekanik invasif, derajat keparahan berat, maupun kematian. Respons terhadap patogen SARS-CoV-2 melalui sistem komplemen dan peningkatan fagositosis diperankan oleh CRP yang dapat menyebabkan disfungsi sistem organ akibat aktivitas melebihi ambang batas. Perubahan kadar CRP memiliki korelasi positif terhadap komplikasi yang umum terjadi pada mortalitas COVID-19 seperti lesi paru, ARDS, *acute cardiac injury*, *acute kidney injury*, DIC, dan syok. Gambaran CT Scan dada berupa lesi difus alveolar serta eksudat monosit, limfosit, dan sel plasma pada kavitas alveolar maupun interstitial paru disertai fibrosis secara progresif berkorelasi positif dengan kadar hs-CRP pada tingkat keparahan pasien COVID-19 [8,18,23].

Hasil penelitian ini sejalan dengan studi meta analisis oleh Sahu *et al* [23] pada 849 pasien meninggal akibat infeksi SARS-CoV-2 yang menyatakan bahwa kadar CRP lebih tinggi secara signifikan dibandingkan tidak mengalami mortalitas (p -value = 0.000). Ikatan reseptor ACE2 oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan hiperaktivasi angiotensin II yang mampu menginduksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α sebagai respons infeksi serta menstimulasi produksi CRP oleh hepatosit dan makrofag pada tempat inflamasi. Kerusakan integrasi epitel alveolar dan *endothelial barrier* dapat terjadi pada COVID-19 secara progresif serta infiltrasi makrofag akan memperburuk cedera paru akibat infeksi virus tersebut. Makrofag alveolar dan sel epitel dapat meningkatkan induksi sitokin dan kemokin disertai hambatan efektivitas respons imun adaptif akibat penurunan jumlah limfosit dengan disfungsi *T-cell mediated*. Keterlibatan CRP memiliki peran dalam mekanisme ketika terinfeksi SARS-CoV-2 meliputi aktivasi makrofag dan sel endotel, agregasi platelet akibat peningkatan ICAM-1 dan VCAM-1 maupun inhibisi ekspresi *endothelial nitric oxide synthase*, trombosis oleh *tissue factor* yang meningkat, inhibisi apoptosis neutrofil dikarenakan PI3K-Akt meningkat dan penurunan caspase-3, aktivasi komplemen sebagai sel fagosit melalui jalur klasik C1q, fibrosis, dan upregulasi ekspresi sitokin proinflamasi. Inflamasi dapat terjadi melalui aktivasi komplemen C3a dan C5a serta ikatan CRP dengan FcR maupun reseptor CD32b. Keberadaan CRP menjadi biomarker inflamasi serta berperan langsung dalam proses patologis dengan dampak *multiple organ damage* tersebut dapat menunjukkan keterkaitan dan prognosis buruk termasuk tingkat keparahan hingga kematian pada COVID-19 bila terdapat peningkatan kadar [15,19,23]. Pada populasi Indonesia, hasil penelitian ini memiliki kesesuaian dengan studi oleh Nurhayatun *et al* [20] di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi pada 49 pasien COVID-19

yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar hs-CRP berkorelasi dengan tingkat mortalitas (p -value = 0.001). Pemeriksaan hs-CRP pada awal diagnosis sebagai prediktor kematian COVID-19 dapat menjadi perhatian dan pertimbangan bagi klinisi untuk memberikan perawatan lebih intensif bila pasien menunjukkan peningkatan kadar hs-CRP [20].

Keterbatasan Penelitian

Pemeriksaan hs-CRP belum menjadi penunjang rutin pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret, sehingga terdapat keterbatasan dalam mendapatkan subjek penelitian dan kemampuan menganalisis kejadian mortalitas secara lebih luas. Bagi penelitian selanjutnya dapat menggunakan jumlah sampel lebih besar dengan pelebaran waktu inklusi atau jangkauan tempat lebih banyak serta meliputi lingkup secara luas berupa kadar hs-CRP sebagai prediktor mortalitas COVID-19 dengan mempertimbangkan lama perawatan maupun intervensi sebelum pemeriksaan.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan kadar *high-sensitivity C-Reactive Protein* dengan mortalitas penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Korelasi bernilai positif sehingga dengan peningkatan kadar hs-CRP akan semakin berisiko mengalami mortalitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT, atas rahmat-Nya maka publikasi ilmiah ini dapat diselesaikan. Ucapan terimakasih disampaikan kepada Unit Rekam Medis Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret sebagai tempat penelitian

DAFTAR PUSTAKA

1. Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>
2. Al-Mutair A, Mutairi A Al, Zaidi ARZ, Salih S, Alhumaid S, Rabaan AA, et al. Clinical predictors of COVID-19 mortality among patients in intensive care units: A retrospective study. *Int J Gen Med*. 2021;14:3719–28.
3. Azak A, Huddam B, Gonen N, Yilmaz SR, Kocak G, Duranay M. Salt intake is associated with inflammation in chronic heart failure. *Int Cardiovasc Res J*. 2014;8(3):89–93.
4. Bisaria S, Terrigno V, Hunter K, Roy S. Association of Elevated Levels of Inflammatory Marker High-Sensitivity C-Reactive Protein and Hypertension. *J Prim Care Community Heal*. 2020;11.
5. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2021;53(8):1623–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02740-3>
6. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2021;5(2):388–402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009>

7. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):275–96.
8. Ding R, Yang Z, Huang D, Wang Y, Li X, Zhou X, et al. Identification of parameters in routine blood and coagulation tests related to the severity of COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1207–15.
9. Djalante R, Lassa J, Setiamarga D, Sudjatma A, Indrawan M, Haryanto B, et al. Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia: Period of January to March 2020. *Prog Disaster Sci.* 2020;6.
10. Farsalinos K, Poulas K, Kouretas D, Vantarakis A, Leotsinidis M, Kouvelas D, et al. Improved strategies to counter the COVID-19 pandemic: Lockdowns vs. primary and community healthcare. *Toxicol Reports.* 2021;8:1–9.
11. Fox S, Vashisht R, Siuba M, Dugar S. Evaluation and management of shock in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;1–6.
12. Hage FG. C-reactive protein and Hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014;28(7):410–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.111>
13. Hernandez JB and Kim PY. Epidemiology morbidity and mortality. StarPearls Publishing. 2020:1-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547668/>
14. Lalramenga PC, Gupta S, P N. Study of C-Reactive Protein Significance in Chronic Kidney Disease. *Int J Contemp Med Res [IJCMR].* 2019;6(6):10–3.
15. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol.* 2021;12(August):1–10.
16. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Cardiol* [Internet]. 2020;76(5):453–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.07.013>
17. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100639. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
18. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med.* 2021;26(3):107–8.
19. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2021;(January).
20. Nurhayatun E, Prabowo NA, Harioputro DR, Putranto W, Indarto D, Purwanto B. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Hs-CRP Predict Mortality in COVID-19 Patients. *Proc 4th Int Conf Sustain Innov 2020–Health Sci Nurs (ICoSIHNSN 2020).* 2021;33(ICoSIHNSN 2020):80–2.
21. Olwal CO, Nganyewo NN, Tapela K, Djomkam Zune AL, Owoicho O, Bediako Y, et al. Parallels in Sepsis and COVID-19 Conditions: Implications for Managing Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12(December 2019):1–6.
22. Ramesh S, Basavaraju M, Shashikanth Y. A Study of High Sensitivity C–Reactive Protein (hsCRP) in Relation to HbA1C in Type2 Diabetes Mellitus in Tertiary Care Hospital, Mysore. *Int J Contemp Med Surg Radiol.* 2019;4(1):2017–9.
23. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;509(June):91–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.013>