

LAPORAN PENELITIAN

Judul Penelitian :

**Hubungan Corona Viruses Infection Disease (Covid-19) Dan C-
Reactive Protein (CRP)
Pada Pasien Di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya**



umsurabaya
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

**Fakultas
Ilmu Kesehatan**

Oleh :

**Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum (0701129103)
Nur Vita Purwaningsih, S.ST.,M.Kes (0815128601)
Ainutajriani, S.Tr.AK.,M.Kes (0713119602)
Siti Mufarrohah (20200667002)
Rizka Dwi Prastyani (20200667003)**

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA**

Jl. Sutorejo No. 59 Surabaya 60113

Telp. 031-3811966

<http://www.um-surabaya.ac.id>

Tahun 2021

HALAMAN PENGESAHAN

- Judul Penelitian : Hubungan Corona Viruses Infection Disease (Covid-19) Dan C-Reactive Protein (CRP) Pada Pasien Di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya
- Skema :
- Jumlah Dana : Rp10.315.000
- Ketua Peneliti :
 - a. Nama Lengkap : Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum
 - b. NIDN : 0701129103
 - c. Jabatan Fungsional :
 - d. Program Study : D4 Teknologi Laboratorium Medis
 - e. No. HP : 0852997380001
 - f. Alamat Email : triade13@um-surabaya.ac.id
- Anggota Peneliti (1) :
 - a. Nama Lengkap : Nur Vita Purwaningsih, S.ST.,M.Kes
 - b. NIDN : 0815128601
- Anggota Peneliti (2) :
 - a. Nama Lengkap : Ainutajriani, S.Tr.AK.,M.Kes
 - b. NIDN : 0713119602
- Anggota Mahasiswa (1) :
 - a. Nama : Siti Mufarrohah
 - b. NIM : 20200667002
 - c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Surabaya
- Anggota Mahasiswa (2) :
 - a. Nama : Rizka Dwi Prastyani
 - b. NIM : 20200667003
 - c. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Surabaya

Mengetahui
 Dekan FIK UMS Surabaya

Dr. Nur Mufarrohah, SKM.,M.Kes
 NIDN. 0713067202

Surabaya, 01 September 2021
 Ketua Penelitian

Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum
 NIDN.0701129103

Menyetujui
 Ketua LPPM UMS Surabaya

Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
 NIDN. 0730016501

DAFTAR ISI

PERNYATAAN	i
PERSETUJUAN.....	ii
PENGESAHAN.....	iii
MOTTO.....	iv
PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Coronaviruses (Covid-19)	5
2.1.1. Pengertian Covid-19.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	5
2.1.3. Virologi.....	6
2.1.4. Transmisi	9
2.1.5. Patogenesis	11
2.1.6. Faktor Risiko.....	16
2.1.7. Manifestasi Klinis	16
2.1.8. Pemeriksaan Penunjang	19
2.1.9. Pencegahan	24

2.2.	<i>C- Reactive Protein (CRP)</i>	25
2.2.1.	Pengertian <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i>	25
2.2.2.	Fungsi Biologis <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i>	28
2.2.3.	Pemeriksaan <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i>	29
2.2.4.	Peningkatan <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i> pada Infeksi Bakteri dan Virus	33
2.2.5.	Peran <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i> dalam Diagnosis Infeksi Pneumonia	36
2.3.	Hubungan kadar <i>C-Reaktif Protein (CRP)</i> pada pasien COVID-19.....	37
2.3.1.	Diagnosis COVID-19	37
2.3.2.	Prediktor Keparahan COVID-19	38
BAB III		40
METODE PENELITIAN		40
3.1.	Jenis Penelitian	40
3.2.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	40
3.3.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	41
3.4.	Variabel dan Definisi	42
3.5.	Metode Pengumpulan Data	42
3.6.	Analisa Data	44
BAB IV		46
HASIL PENELITIAN		46
4.1	Hasil Penelitian.....	46
4.2	Analisa Data	49
BAB V		51
PEMBAHASAN		51
5.1	Pembahasan	51
BAB VI		54
KESIMPULAN DAN SARAN		54
6.1	Kesimpulan.....	54
6.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA		56

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Persistensi berbagai jenis corona virus pada berbagai permukaan	11
Tabel 2.2. Profil klinis dan laboratorium pasien COVID-19.	21
Tabel 2.3. Profil studi serologi untuk deteksi SARS-CoV-2	23
Tabel 2.4. Kondisi yang Dapat Meningkatkan CRP.....	32
Tabel 2.5. Respon Imun Tubuh Terhadap Patogen	41
Tabel 3.1. Contoh tabulasi data	50
Tabel 4.1. Hasil kadar CRP pada Pasien terkonfirmasi COVID19.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur genom virus. ORF: open reading frame, E; envelope, M; membrane, N; nucleocapsid	8
Gambar 2.2. Analisis filogenetik SARS-CoV-2 dibandingkan SARS-CoV, MERS-CoV, dan coronavirus pada kelelawar	9
Gambar 2.3. Skema replikasi dan patogenesis virus	14
Gambar 2.4. Skema perjalanan penyakit COVID-19	20
Gambar 2.5. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat.	20
Gambar 2.6. Struktur Molekul CRP.	31
Gambar 2.7. Kit Pemeriksaan CRP Metode Lateks	36
Gambar 2.8. Kit Pemeriksaan CRP Metode <i>Nycocard Reader</i>	37
Gambar 4.1. Diagram Pie dari data kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien terkonfirmasi positif RSU Haji Surabaya.	56

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Surat Pengambilan Data
- Lampiran 2 : Surat Pengambilan Data dari RSUD Haji Surabaya
- Lampiran 3 : Pusat Bahasa
- Lampiran 4 : Lembar Pengesahan Hasil Revisi
- Lampiran 5 : Kartu Bimbingan

ABSTRAK

“GAMBARAN KADAR *C-Reactive Protein* (CRP) PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 YANG DIRAWAT INAP DI RUMAH SAKIT UMUM (RSU) HAJI SURABAYA.”

AZHARI AL MA'RUF
20180662046

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, dan bahkan kematian. Untuk mengetahui tingkat keparahan dari penyakit COVID-19, salah satu Tes penyaring yang digunakan yaitu Pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP), dimulai pada saat timbul gejala klinis, menjadi tinggi kadar CRP menandakan terjadinya peradangan atau inflamasi. Bila dilakukan secara berkala maka pemeriksaan penyaring ini berguna didalam pemantauan keparahan penyakit COVID-19. Tujuan dari penelitian ini ialah Untuk mengetahui kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya. Jenis penelitian deskriptif dengan mengambil data sekunder, Pada penelitian ini jumlah populasinya adalah seluruh pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya, dan Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya yang melakukan pemeriksaan CRP yaitu sebanyak 60 orang pasien. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik total sampling. Lokasi penelitian di Rumah Sakit Umum (RSU) Haji Surabaya, dan data diambil dari bulan Februari sampai Juni 2021, Hasil penelitian didapatkan hasil dari 60 pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 58 pasien (96,6%) memiliki kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi atau kadar CRP > 5 mg/L dan sebanyak 2 pasien (3,4%) memiliki kadar CRP dengan kriteria normal atau kadar CRP < 5 mg/L. Kesimpulan dari penelitian, gambaran kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap sebagian besar memiliki kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi (kadar CRP > 5 mg/L), yang mengartikan bahwa kadar CRP berkorelasi positif dengan perkembangan dan keparahan penyakit COVID-19.

Kata Kunci : *Coronavirus Disease* (COVID-19), *C-Reactive Protein* (CRP)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Setiap manusia pasti pernah terserang penyakit, tetapi penyakit yang dialami setiap manusia berbeda-beda. Sakit adalah suatu keadaan dimana tubuh tidak berada dalam keadaan normal, karena beberapa penyebab baik yang dari dalam maupun luar tubuh. Berdasarkan karakteristiknya penyakit dapat dibedakan menjadi 2 golongan yaitu penyakit menular dan penyakit tidak menular. Penyakit menular memiliki resiko lebih tinggi dibanding dengan penyakit tidak menular. Bakteri, virus, atau parasit merupakan penyebab Penyakit menular yang ditularkan melalui media tertentu (Setyarini, 2020)

Hubungan antar individu serta perilakunya dengan faktor lingkungan memiliki potensi atas bahaya penyakit, atau lebih dikenal sebagai proses kejadian penyakit. Setiap proses kejadian penyakit satu dengan yang lain mempunyai karakteristik yang berbeda. Dalam hal ini faktor lingkungan memegang peranan sangat penting. Interaksi manusia dengan lingkungan menyebabkan kontak antara manusia dengan mikro organisme. Faktor menjaga kebersihan menjadi salah satu penyebab mikro organisme yang semula berada pada host kemudian berpindah ke manusia. Hal ini tercermin dari tingginya kejadian penyakit menular berbasis lingkungan yang masih merupakan masalah kesehatan terbesar masyarakat Indonesia (Setyarini, 2020).

Salah satu penyakit menular yang mewabah didunia saat ini ialah *Coronavirus Disease* (COVID-19). *Coronavirus Disease* (COVID-19) adalah virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Gejala klinis dan infeksi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang biasanya muncul dalam 2 hari hingga 14 hari setelah paparan antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, bahkan kematian (Setyarini, 2020).

WHO telah menetapkan penyakit Covid-19 sebagai pandemi global, dikarenakan terjadi penyebaran dan Penambahan jumlah kasus yang cukup cepat, secara global dilaporkan kasus konfirmasi di 222 negara dengan kematian 178.936.789 jiwa (KOMPAS,2021). Di Indonesia jumlah kasus terus bertambah, hingga tanggal 20 januari 2021 telah tercatat sebanyak 1.976.172 pasien dengan 54.662 kasus kematian (Tribunnews,2021)

Untuk mengetahui tingkat keparahan dari penyakit *Coronavirus Disease* (COVID-19), salah satunya dengan Tes penyaring yang digunakan yaitu Pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP) ini dapat dimulai pada saat timbul gejala klinis menjadi tinggi kadar *C-reactive protein* (CRP) menandakan terjadinya peradangan atau inflamasi maka hasil tersebut mendukung didalam mengidentifikasi keparahan karena *Coronavirus Disease* (COVID-19). Bila dilakukan secara berkala maka pemeriksaan penyaring ini juga baik untuk pemantauan perkembangan penyakit.

C-reactive protein (CRP) adalah protein didalam serum sebab terjadinya inflamasi didalam tubuh. Adanya respon inflamasi tersebut

menyebabkan kadar *C-reactive protein* (CRP) pada tubuh akan meningkat secara signifikan. Pada umumnya, peningkatan kadar CRP merefleksikan luasnya kerusakan jaringan, setelah stimulus inflamasi berkurang maka konsentrasi *C-reactive protein* (CRP) serum akan turun dengan signifikan pula. Peningkatan konsentrasi CRP secara persisten menggambarkan adanya proses inflamasi kronik seperti artritis reumatoid, tuberkulosis dan keganasan. Semakin tinggi angka yang didapat dari tes *C-reactive protein* (CRP) menunjukkan semakin banyak pula inflamasi yang terjadi dalam tubuh pasien. Dalam studi disebutkan bahwa kadar normal CRP adalah di bawah 0,5 miligram per liter darah (Idhayu et al., 2014).

Berdasarkan penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai gambaran kadar *C-reactive protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit, karena pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap kemungkinan besar mengalami proses inflamasi terutama pada jaringan pernafasan. Dan RSUD Haji Surabaya merupakan salah satu Rumah Sakit Rujukan pasien Covid-19.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah gambaran kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya?

1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui gambaran kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap di RSU Haji Surabaya

1.4. Manfaat Penelitian

1. Secara Teoritis

Memberikan wawasan, pengetahuan, dan pengalaman dibidang imunserologi khususnya pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) pada penyakit menular yang disebabkan virus SARS-COV-2 atau *Coronavirus Disease* (COVID-19).

2. Secara Masyarakat

Memberikan informasi kepada penderita *Coronavirus Disease* (COVID-19) bahwa pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) dapat dijadikan sebagai salah satu pemeriksaan untuk meninjau keparahan penyakit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Coronaviruses (Covid-19)

2.1.1. Pengertian Covid-19

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Pada manusia, beberapa *coronavirus* diketahui menyebabkan infeksi pernafasan mulai dari flu biasa hingga penyakit yang lebih parah seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Virus corona yang paling baru ditemukan menyebabkan penyakit *coronavirus* COVID-19 (Setyarini, R. F. 2020).

COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus dan penyakit baru ini tidak diketahui sebelum wabah dimulai di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. COVID-19 sekarang menjadi pandemi yang menyerang banyak negara secara global.

2.1.2. Epidemiologi

Sejak Berawal pada bulan Desember 2019 tepatnya pada tanggal 29 Desember 2019, ditemukan lima kasus pertama pasien pneumonia di Kota Wuhan Provinsi Hubei, China. Lima orang tersebut dirawat di rumah sakit dengan acute respiratory distress syndrome dan satu diantaranya meninggal dunia. Sekitar 66% penderita terpajan di

pasar ikan atau pasar makanan laut (Wet Market) Huanan di kota Wuhan. Thailand adalah Negara pertama yang terkonfirmasi Covid-19 diluar Negara China pada tanggal 13 Januari 2020. Thailand terkonfirmasi positif Covid-19 sebanyak 3.135 kasus dan 58 kematian sejak tanggal 13 Januari 2020 hingga 15 Juni 2020 (Levani et al., 2021).

Penyebaran kasus pertama Covid-19 di Indonesia pada tanggal 02 Maret 2020 yang terkonfirmasi sebanyak 2 penderita yang berasal dari Jakarta. Tanggal 15 Juni 2020, sebanyak 38.277 kasus terkonfirmasi positif Covid-19 dan terkonfirmasi meninggal sebanyak 2.134 kasus. Penderita Covid-19 terus meningkat pesat dan terus bertambah pasien terkonfirmasi positif Covid-19 dari berbagai Negara baik di benua Asia, Eropa dan Australia. Pada tanggal 30 Januari 2020 pula, WHO membunyikan alarm darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian oleh seluruh dunia yaitu Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (Levani et al., 2021).

2.1.3. Virologi

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness*

Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome *Coronavirus* (MERS-CoV) (Susilo et al., 2020).

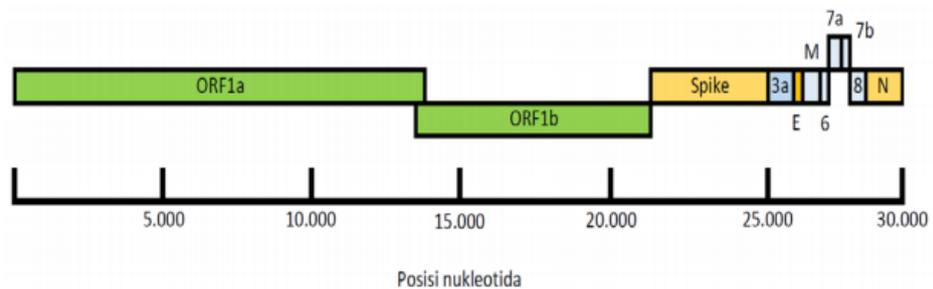
Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Susilo et al., 2020).

Struktur genom virus ini memiliki pola seperti *coronavirus* pada umumnya (Gambar 2.1). Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan *coronavirus* yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia. Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara (Susilo et al., 2020).

Pada kasus COVID-19, trenggiling diduga sebagai reservoir perantara. Strain *coronavirus* pada trenggiling adalah yang mirip genomnya dengan corona virus kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%). Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap *coronavirus* kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV (Susilo et al., 2020).

Hasil pemodelan melalui komputer menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki struktur tiga dimensi pada protein *spike* domain *receptor-binding* yang hampir identik dengan SARS-CoV.

Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE2). Pada SARS-CoV-2, data in vitro mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2. Studi tersebut juga menemukan bahwa SARS-CoV-2 tidak menggunakan reseptor *coronavirus* lainnya seperti *Aminopeptidase N* (APN) dan *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) (Susilo et al., 2020).



Gambar 2.1. Struktur genom virus. ORF: open reading frame, E; envelope, M; membrane, N; nucleocapsid (Susilo et al., 2020).



Gambar 2.2. Analisis filogenetik SARS-CoV-2 dibandingkan SARS-CoV, MERS-CoV, dan coronavirus pada kelelawar (Susilo et al., 2020).

2.1.4. Transmisi

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam. WHO memperkirakan *reproductive number* (R_0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R_0 sebesar 3,28.

Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. SARS-CoV-2 telah terbukti menginfeksi saluran cerna berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ada 23% pasien yang dilaporkan virusnya tetap terdeteksi dalam feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel saluran napas. Kedua fakta ini menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fekal-oral (Susilo et al., 2020).

Stabilitas SARS-CoV-2 pada benda mati tidak berbeda jauh dibandingkan SARS-CoV. Eksperimen yang dilakukan van Doremalen, dkk. menunjukkan SARS-CoV-2 lebih stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam) dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam). Studi lain di Singapura menemukan pencemaran lingkungan yang ekstensif pada kamar dan toilet pasien COVID-19 dengan gejala ringan. Virus dapat dideteksi di gagang pintu, dudukan toilet, tombol lampu, jendela, lemari, hingga kipas ventilasi, namun tidak pada sampel udara. Persistensi berbagai jenis *coronavirus* lainnya dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Susilo et al., 2020).

Tabel 2.1. Persistensi berbagai jenis corona virus pada berbagai p

Permukaan	Virus	Titer virus	Temperatur	Persistensi
Besi	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
			30°C	8-24 jam
Aluminium	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
	HCoV	5 x 10 ³	21°C	2-8 jam
Metal	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	5 hari
Kayu	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
Kertas	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	4-5 hari
	SARS-CoV (Strain GVU6109)	10 ⁶	Suhu ruangan	24 jam
Kaca	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	3 hari
		10 ⁴		< 5 menit
		10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
Plastik	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
	SARS-CoV (Strain HKU39849)	10 ⁵	22-25°C	≤5 hari
PVC	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
			30°C	8-24 jam
	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	
	SARS-CoV (Strain FFM1)	10 ⁷	Suhu ruangan	
Karet silicon	HCoV (Strain 229E)	10 ⁷	Suhu ruangan	
	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Sarung tangan bedah (lateks)	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
	HCoV	5 x 10 ³	21°C	≤8 jam
Gaun bedah	SARS-CoV	10 ⁶	Suhu ruangan	2 hari
		10 ⁵		24 jam
Keramik	HCoV	10 ⁴		1 jam
		10 ³	21°C	5 hari
Teflon	HCoV	10 ³	21°C	5 hari

(Susilo et al., 2020).

2.1.5. Patogenesis

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Susilo et al., 2020).

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi.

Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Susilo et al., 2020).

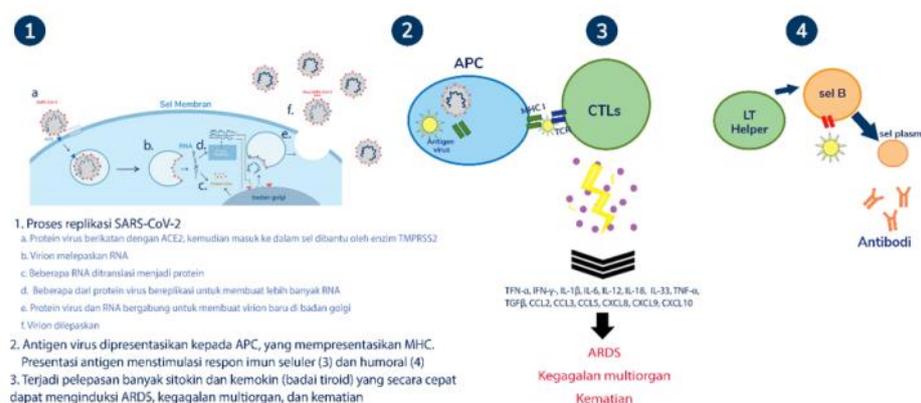
Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu (Susilo et al., 2020).

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Susilo et al., 2020).

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen (Susilo et al., 2020).

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV.

P



sentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV (Susilo et al., 2020).

Gambar 2.3. Skema replikasi dan patogenesis virus. (Susilo et al., 2020)

Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Ringan

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan *antibody secreting cells* (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel natural killer(NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan

peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Susilo et al., 2020).

Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Berat

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (Susilo et al., 2020).

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2

adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) seperti terlihat pada gambar 2.3 *Granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ -inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, dan macrophage inflammatory protein 1 alpha* juga didapatkan peningkatan. Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Susilo et al., 2020).

2.1.6. Faktor Risiko

Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2. Pasien kanker dan penyakit hati kronik lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 . karena keadaan immunosupresif sistemik mereka disebabkan kemoterapi dan pembedahan. Karenanya, pasien kanker memiliki risiko tinggi terkena Covid-19 dan prognosinya buruk (Levani et al., 2021)

menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) faktor risiko yang paling penting adalah kontak langsung dengan penderita Covid-19. Baik itu tinggal serumah, atau memiliki riwayat berpergian ke tempat pandemik. Tenaga medis adalah salah satu risiko paling tinggi tertular SARS-CoV-2 ini (Levani et al., 2021).

2.1.7. Manifestasi Klinis

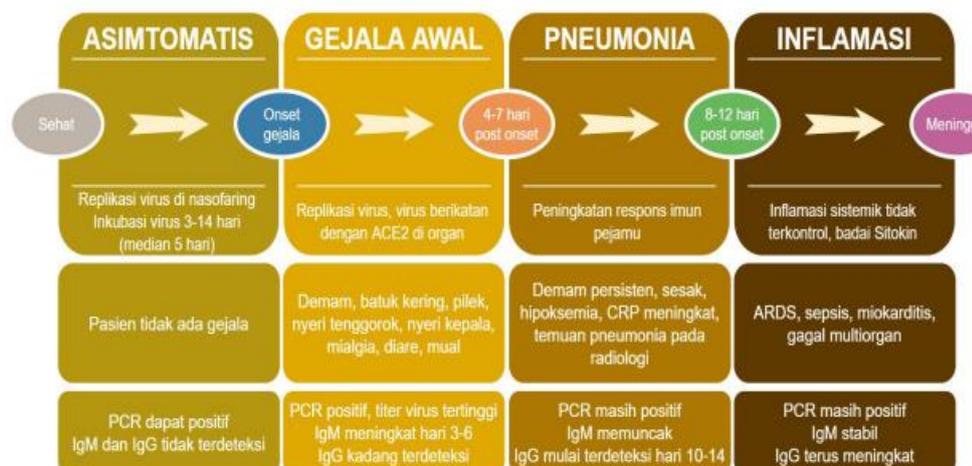
Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis (Susilo et al., 2020).

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah seperti terlihat pada tabel 2.2. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30 x/menit (2) distress pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen.

Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal (Susilo et al., 2020).

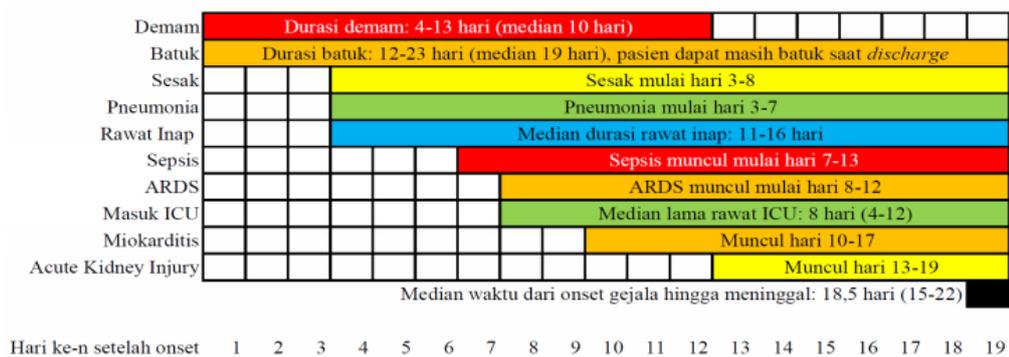
Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan fatigue. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C (Susilo et al., 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di



paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (**Gambar 2.4**) **Gambar 2.5** menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan (Susilo et al., 2020).

Gambar 2.4. Skema perjalanan penyakit COVID-19. (Susilo et al., 2020)



Gambar 2.5. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat. (Susilo et al., 2020)

2.1.8. Pemeriksaan Penunjang

A. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue.

Yan, dkk. di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai. Profil temuan laboratorium pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 2.2 (Susilo et al., 2020).

Tabel 2.2. Profil klinis dan laboratorium pasien COVID-19 (Susilo et

a

Studi	Frekuensi (%) atau nilai median (minimum-maksimum)							
	Guan, dkk. ⁴⁹	Chen J, dkk. ²⁴	Huang C, dkk. ¹	Young, dkk. ⁵³	Wang D, dkk. ⁴²	Mo, dkk. ⁴¹	Xu dkk. ⁴²	Arentz M, dkk. ⁴³
Subjek	1.099	249	41	18	138	155	62	21 (kritis)
Lokasi	China	Shanghai	Wuhan	Singapura	Wuhan	Wuhan	Zhejiang	Washington
Temuan Klinis								
Demam	43,4	87,1	98	72	98,6	81,3	77	52,4
Batuk	67,8	36,5	76	83	59,4	62,6	81	47,6
Pilek	4,8	6,8	-	6	-	-	-	-
Nyeri tenggorok	13,9	6,4	-	61	17,4	-	-	-
Fatigue	38,1	15,7	44	-	69,6	73,2	52	-
Nyeri kepala	13,6	11,2	8	-	6,5	9,8	34	-
Sesak	18,7	7,6	55	11	31,2	32,3	3	76,2
Diare	3,8	3,2	3	17	10,1	4,5	8	-
Temuan Laboratorium								
Leukosit (/mm ³)	4.700	4.710 (3.800-5.860)	6.200 (4.100-10.500)	4.600 (1.700-6.300)	4.500 (3.300-6.200)	4.360 (3.300-6.030)	4.700 (3.500-5.800)	9.365 (2.890-16.900)
Limfosit absolut (/mm ³)	1.000	1.120 (790-1.490)	800 (600-1.100)	1.200 (800-1.700)	800 (600-1.100)	900 (660-1.100)	1.000 (800-1.500)	889 (200-2.390)
Platelet (/mm ³)	168.000	-	164.000	-	163.000	170.000	176.000	215.000
ALT(U/L)	↑ 21,3%	23 (15-33)	32 (21-50)	-	24 (16-40)	23 (16-38)	22 (14-34)	273 (14-4.432)
AST (U/L)	↑ 22,2%	25 (20-33)	34 (26-48)	-	31 (24-51)	32 (24-48)	26 (20-32)	108 (11-1.414)
Kreatinin serum (mg/dL)	↑ 1,6%	-	↑ 10%	-	0,8 (0,67-0,98)	0,8 (0,67-0,98)	0,81 (0,67-0,94)	1,45 (0,1-4,5)
Bilirubin total (mmol/L)	↑ 10,5%	-	11,7 (9,5-13,9)	-	9,8 (8,4-14,1)	-	-	0,6 mg/dL (0,2-1,1)
LED (mm/jam)	-	54 (33-90)	-	-	-	25 (14-47)	-	-
CRP (mg/L)	↑ 60,7% ≥ 10 mg/L	-	16,3 (0,9-97,5)	-	-	33 (16-74)	-	-
PCT ≥ 0,5 ng/mL	5,5%	-	8%	-	35,5% ≥ 0,05 ng/mL	0,05 (0,05-0,09)	0,04 (0,03-0,06)	1,8 (0,12-9,56)
Laktat (mmol/L)	-	1,4 (1,1-2,1)	-	-	-	-	-	1,8 (0,8-4,9)
IL-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	45 (17-96)	-	-
LDH (U/L)	↑ 41,0%	229 (195-291)	↑ 73% > 245 U/L	512 (285-796)	261 (182-403)	277 (195-404)	205 (184-260,5)	-
D-dimer	↑ 46,4%	-	0,5 mg/L (0,3-1,3)	-	203 ng/mL (121-403)	191 ng/mL (123-358)	0,2 mg/L (0,2-0,5)	-
hs Trop I	-	-	↑ 12%	-	6,4 pg/mL (2,8-18,5)	-	-	↑ 14%

B. Pemeriksaan Diagnostik SARS-CoV-2

Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat yang sah adalah memastikan negatif palsu, karena angka deteksi virus pada rRT-PCR sebagai baku emas tidak ideal. Selain itu, perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular (Susilo et al., 2020).

Pemeriksaan Virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi,

protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas dengan biosafety level 2 (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin (Susilo et al., 2020).

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan real-time *reversetranscription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2; ATAU rRT-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2 (Susilo et al., 2020).

Berbeda dengan WHO, CDC sendiri saat ini hanya menggunakan primer N dan RP untuk diagnosis molekuler. *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat juga telah menyetujui penggunaan tes cepat molekuler berbasis GenXpert® yang diberi nama Xpert® Xpress SARS-CoV-2. Perusahaan lain juga sedang mengembangkan teknologi serupa. Tes cepat molekuler lebih mudah dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi (Susilo et al., 2020).

Tabel 2.3. Profil studi serologi untuk deteksi SARS-CoV-2 (Susilo et

Studi	Subjek	Metode	Parameter	Kontrol	Sensitivitas	Spesifisitas
Zhengtu, dkk ⁷²	525 PDP	LFIA	Deteksi IgM dan/atau IgG	rRT-PCR	88,6%	90,63%
Pan Y, dkk ⁷³	27	<i>Colloidal gold-based</i> ICG	Deteksi IgM dan/atau IgG onset	rRT-PCR	11,1%	55%
			1-7 hari			
			8-14 hari		92,9%	16,6%
			> 14 hari		96,8%	28,5%
Xiang J, dkk ⁷⁴	98	ELISA	Deteksi IgM dan/atau IgG	rRT-PCR	87,3%	100%
	126	GICA			82,4%	100%
Xia N, dkk ⁷⁵	638	ELISA	Total Antibodi	Tidak dijelaskan	94,8%	100%
			IgM saja		86,9%	100%
	341	GICA	Total Antibodi		96,2%	95,2%
			IgM saja		87,9%	98,1%
583	<i>Chemilumi-nescence</i>	Total Antibodi		86,9%	99,2%	
			IgM saja		74,3%	99,2%

Keterangan: LFIA: lateral flow immunoassay; ICG: immunochromatographic; GICA: gold-based ICG assay; ELISA: enzyme-linked immunoassay

al., 2020).

Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARS-CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi (Susilo et al., 2020).

Pengambilan Spesimen

WHO merekomendasikan pengambilan spesimen pada dua lokasi, yaitu dari saluran napas atas (swab nasofaring atau orofaring) atau saluran napas bawah [sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL), atau aspirat endotrakeal]. Sampel diambil selama 2 hari berturut turut untuk PDP dan ODP, boleh diambil sampel tambahan bila ada perburukan klinis. Pada kontak erat risiko tinggi, sampel diambil pada hari 1 dan hari 14.

Zou, dkk. melaporkan deteksi virus pada hari ketujuh setelah kontak pada pasien asimtomatis dan deteksi virus di hari pertama onset pada pasien dengan gejala demam. Titer virus lebih tinggi pada sampel nasofaring dibandingkan orofaring. Studi lain melaporkan titer virus dari sampel swab dan sputum memuncak pada hari 4-6 sejak onset gejala. Bronkoskopi untuk mendapatkan sampel BAL merupakan

metode pengambilan sampel dengan tingkat deteksi paling baik. Induksi sputum juga mampu meningkatkan deteksi virus pada pasien yang negatif SARS-CoV-2 melalui swab nasofaring/orofaring. Namun, tindakan ini tidak direkomendasikan rutin karena risiko aerosolisasi virus.

Sampel darah, urin, maupun feses untuk pemeriksaan virologi belum direkomendasikan rutin dan masih belum dianggap bermanfaat dalam praktek di lapangan. Virus hanya terdeteksi pada sekitar <10% sampel darah, jauh lebih rendah dibandingkan swab. Belum ada yang berhasil mendeteksi virus di urin. SARS-CoV-2 dapat dideteksi dengan baik di saliva. Studi di Hong Kong melaporkan tingkat deteksi 91,7% pada pasien yang sudah positif COVID-19, dengan titer virus paling tinggi pada awal onset (Susilo et al., 2020).

2.1.9. Pencegahan

Pencegahan utama adalah membatasi mobilisasi orang yang berisiko hingga masa inkubasi. Pencegahan lain adalah meningkatkan daya tahan tubuh melalui asupan makanan sehat, memperbanyak cuci tangan, menggunakan masker bila berada di daerah berisiko atau padat, melakukan olah raga, istirahat cukup serta makan makanan yang dimasak hingga matang dan bila sakit segera berobat ke RS rujukan untuk dievaluasi (Davies, 2020).

Hingga saat ini belum ada vaksinasi untuk pencegahan primer. Pencegahan sekunder adalah segera menghentikan proses pertumbuhan

virus, sehingga pasien tidak lagi menjadi sumber infeksi. Upaya pencegahan yang penting termasuk berhenti merokok untuk mencegah kelainan parenkim paru. Pencegahan pada petugas kesehatan juga harus dilakukan dengan cara memperhatikan penempatan pasien di ruang rawat atau ruang intensif isolasi. (Davies, 2020).

Pengendalian infeksi di tempat layanan kesehatan pasien terduga di ruang instalasi gawat darurat (IGD) isolasi serta mengatur alur pasien masuk dan keluar. Pencegahan terhadap petugas kesehatan dimulai dari pintu pertama pasien termasuk triase. Pada pasien yang mungkin mengalami infeksi COVID-19 petugas kesehatan perlu menggunakan APD standar untuk penyakit menular. Kewaspadaan standar dilakukan rutin, menggunakan APD termasuk masker untuk tenaga medis (N95), proteksi mata, sarung tangan dan gaun panjang (gown) (Davies, 2020).

2.2. C- Reactive Protein (CRP)

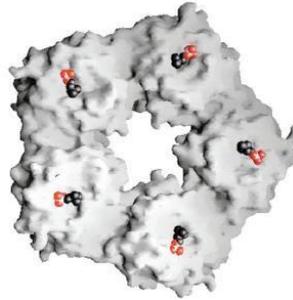
2.2.1. Pengertian C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut, terdapat dalam konsentrasi rendah (trace) pada manusia. CRP adalah suatu alfa globulin yang timbul dalam serum setelah terjadinya proses inflamasi. Inflamasi merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dari benda asing yang masuk, misalnya invasi mikroorganisme, trauma, bahan kimia, faktor fisik dan alergi. Awalnya protein ini disangka mempunyai respon spesifik terhadap C-polisakarida

dari pneumokokus, tetapi ternyata protein ini adalah suatu reaktan fase akut yang timbul akibat proses inflamasi (Arnadi dkk, 2015).

Adanya stimulus inflamasi akut, konsentrasi CRP akan meningkat secara cepat dan mencapai puncaknya setelah 2-3 hari. Secara umum, konsentrasi CRP merefleksikan luasnya kerusakan jaringan. Bila tidak ada stimulus inflamasi maka konsentrasi CRP serum akan turun dengan relatif cepat dengan waktu paruh sekitar 18 jam. Peningkatan konsentrasi CRP secara persisten menggambarkan adanya proses inflamasi kronik seperti artritis reumatoid, tuberkulosis, dan keganasan (Arnadi dkk, 2015).

Protein C-reaktif (*C-reactive protein* = CRP) pertama kali diidentifikasi oleh Tillet dan Frances pada tahun 1930, pada darah pasien yang terinfeksi pneumococcal pneumonia, mereka mengidentifikasi suatu substansi yang membentuk presipitat jika bergabung dengan polisakarida-C yang berasal dari dinding sel pneumokokus, yang dikemudian hari diketahui bahwa substansi ini ditemukan pula pada infeksi akut lainnya. CRP merupakan molekul pentamer dengan salah satu sisi yang berikatan dengan C1q dan sisi lainnya yang berikatan dengan ion kalsium dan fosfolipid (Idhayu et al., 2014).



Gambar 2.6. Struktur Molekul CRP. (Idhayu et al., 2014)

C-reactive protein merupakan suatu globulin yang disintesis oleh sel hepatosit, produksi CRP ini diinduksi oleh interleukin-6, interleukin-1 dan *tumor necrosis factor α* , yang kemudian akan disekresi ke dalam darah. Pada dewasa muda yang sehat, median kadar CRP rata-rata adalah 0,8 mg/L, dengan persentil 90 adalah 3,0 mg/L, dan persentil 99 adalah 10 mg/L. Namun, bila terdapat stimulus akut, seperti peradangan atau infeksi, kadar CRP dapat meningkat sampai lebih dari 500 mg/L. Setelah timbul stimulus, De novo sintesis CRP di hati dimulai sangat cepat, kadar CRP serum meningkat di atas 5 mg/L dalam 6 jam dan puncaknya sekitar 48 jam. Waktu paruh CRP adalah sekitar 19 jam dan setelah itu, nilai CRP akan relatif konstan. Peningkatan kadar CRP juga terjadi pada proses non-infeksi diantaranya kondisi trauma, pembedahan, luka bakar, infark jaringan, kelainan imunologi, serta keganasan (Idhayu et al., 2014).

Tabel 2.4. Kondisi yang Dapat Meningkatkan CRP (Idhayu et al., 2014).

CRP meningkat pada fase akut

Infeksi

Bakteri, jamur, virus, mikobakteri

Komplikasi alergi dari infeksi	Demam rematik, Eritema nodosum
Peradangan	<i>Rheumatoid arthritis, Juvenile chronic arthritis, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis, vaskulitis, Polymyalgia rheumatic, Reiter disease, Crohn disease, Familial Mediterranean fever</i>
Nekrosis	Infark miokard, Embolisasi, Pankreatitis
Trauma	Pembedahan, Luka bakar, fraktur
Keganasan	Limfoma, Karsinoma, Sarkoma
CRP meningkat lemah atau tidak meningkat	
	Lupus eritematosus sistemik, Skleroderma, Dermatomiositis, Colitis ulseratif, Leukemia, <i>Graft-versus-host disease</i>

Kadar CRP dalam darah juga dipengaruhi oleh diet dan indeks massa tubuh. Obesitas sangat berkorelasi dengan tingginya CRP karena jaringan adiposa mensekresi sitokin proinflamasi, yang akan menstimulasi sintesis CRP di hati. Asupan diet juga mempengaruhi kadar CRP seseorang, pada beberapa penelitian didapatkan bahwa tingginya konsumsi sayur dan buah serta asupan tinggi karotenoid dan vitamin C berbanding terbalik dengan kadar *high sensitivity*-CRP (hs-

CRP) disirkulasi. Beberapa penelitian potong lintang juga menunjukkan bahwa pola diet gaya Barat dikaitkan dengan peningkatan tingkat hs-CRP (Idhayu et al., 2014).

2.2.2. Fungsi Biologis *C-Reactive Protein* (CRP)

Fungsi dan peranan CRP di dalam tubuh (*in vivo*) belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih merupakan hipotesis. Meskipun CRP bukan antibodi, tetapi CRP mempunyai beberapa fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi (Silalahi dkk, 2012).

Pengukuran CRP berguna untuk menegakkan diagnosis dan penatalaksanaan penyakit reumatik seperti halnya pengukuran Laju Endap Darah. Hanya pengukuran CRP menawarkan suatu kelebihan sebagai pengukuran yang dapat dilakukan secara langsung dalam menentukan adanya protein fase akut yang mencerminkan besaran inflamasi dan perubahan-perubahan fase akut oleh peralihan yang relatif cepat dari CRP (Arnadi dkk, 2015).

Determinasi CRP terutama dianjurkan dalam situasi sebagai berikut :

1. Penapisan proses radang/nekrotik
2. Diagnosis/monitoring proses radang seperti neonatal, septikemia, meningitis, pneumonia, pyelonefritis, komplikasi pasca bedah, kondisi keganasan

3. Penilaian gambaran klinik pada kondisi radang seperti kelompok penyakit reumatik atau selama episode akut ataupun infeksi intermiten
4. Diagnosis diferensial kondisi radang seperti SLE, AR ataupun penyakit artritis lainnya, kolitis ulseratif dan kristitis akut/pielomielitis
5. Diagnosis inflamasi kronik seperti artritis reumatoid, tuberkulosis dan keganasan (Arnadi dkk, 2015).

2.2.3. Pemeriksaan *C-Reactive Protein (CRP)*

Tes CRP dapat dilakukan secara manual menggunakan metode aglutinasi atau metode lain yang lebih maju, yaitu imunofiltrasi dan imunoturbidimetri. Tes aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel lateks yang dilapisi antibodi anti CRP pada serum atau plasma penderita sehingga akan terjadi aglutinasi. Metode lateks ini digunakan untuk pemeriksaan CRP kualitatif dan semi kuantitatif. Untuk menentukan titer CRP, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer CRP adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Untuk pemeriksaan semi kuantitatif, hasil dikalikan dengan kelipatan 6 (Idhayu et al., 2014).

Pemeriksaan CRP metode lateks mengandung partikel



polystyrene lateks yang dilapisi dengan anti-CRP dan disuspensikan dalam buffer dan pengawet *sodium azide* 0,1%. Serta dilengkapi dengan kontrol positif dan negatif. Bila tidak digunakan, reagen dan kontrol disimpan pada suhu 2° sampai 8° C, dan tidak boleh dibekukan. Sebelum digunakan, reagen dan kontrol dihangatkan sampai suhu kamar. Indikasi ketidakstabilan biologis dari produk dibuktikan oleh reaksi abnormal dari kontrol positif dan negatif. Pemeriksaan hanya dapat dilakukan dengan spesimen serum segar, namun bila terjadi penundaan dalam pemeriksaan, serum harus disimpan dalam lemari pendingin dan serum harus dibekukan bila penundaan diperpanjang lebih dari 24 jam. Kontaminasi bakteri dapat menyebabkan denaturasi protein, yang dapat menyebabkan hasil positif palsu (Idhayu et al., 2014).

Gambar 2.7. Kit Pemeriksaan CRP Metode Lateks. (Idhayu et al., 2014)

Tes immunofiltrasi atau dikenal juga dengan sebutan *sandwich* imunometri dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan *Nycocard Reader*. Berturut-turut sampel (serum, plasma, *whole blood*) dan konjugat diteteskan pada membran tes yang dilapisi antibodi monoklonal spesifik CRP. CRP dalam sampel tangkap oleh antibodi yang terikat pada konjugat *gold colloidal particle*. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci. Jika terdapat CRP dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes

dengan intensitas warna yang proporsional terhadap kadar (Idhayu et al., 2014).

Intensitas warna diukur secara kuantitatif menggunakan *NycoCard reader* II. Nilai rujukan normal CRP dengan metode *sandwich* imunometri adalah <5 mg/L. Nilai rujukan ini tentu akan berbeda di setiap laboratorium tergantung reagen dan metode yang digunakan. Pemeriksaan dengan *Nycocard Reader* membutuhkan 5 uL sampel darah, dapat berupa darah utuh atau serum, pemeriksaan memakan waktu selama 2 menit. Kisaran pengukuran kadar CRP metode ini adalah 8-200 mg/L untuk sampel darah utuh dan 5-120 mg/L untuk serum. Pada kit pemeriksaan dilengkapi dengan kontrol positif terhadap CRP. Reagen akan tetap stabil selama 4 minggu pada penyimpanan suhu kamar (Idhayu et al., 2014).



Gambar 2.8. Kit Pemeriksaan CRP Metode *Nycocard Reader*.

(Idhayu et al., 2014)

Pemeriksaan CRP dengan metode imunoturbidimetri menggunakan *whole blood* dengan antikoagulan seperti EDTA, heparin, atau asam oksalat. Langkah pertama analisis adalah lisasi darah oleh

saponin, kemudian dilakukan penambahan antigen non spesifik untuk mencegah reaksi silang. Setelah itu, diberikan reagen yang mengandung antibodi spesifik yang dilapisi partikel lateks. *C-reactive protein* akan berikatan dengan antibodi. Kekeruhan akan terjadi akibat pengukuran dengan transmisi cahaya berbanding terbalik dengan kadar CRP dalam sampel (Idhayu et al., 2014).

Terdapat pemeriksaan CRP yang dapat mendeteksi kadarnya dalam serum walaupun dalam jumlah sangat kecil, dikenal sebagai *high sensitivity CRP* (hs- CRP). *High sensitivity CRP* ini diperiksa dengan metode turbidimetri, *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) atau *chemiluminescent*. Pemeriksaan ini lebih ditujukan untuk menilai risiko penyakit jantung. *American Heart Association* menetapkan kadar CRP dihubungkan dengan resiko penyakit kardiovaskuler menjadi 3 kategori, yaitu risiko rendah bila kadar hs-CRP <1,0 mg/L, risiko sedang kadar hs-CRP 1,0–3,0 mg/L, dan risiko tinggi bila hs-CRP >3,0 mg/L. Namun, bila didapatkan kadar CRP sangat tinggi (di atas 10 mg/L), pemeriksaan harus diulangi pada sekitar 2 hingga 3 pekan, karena kadar di atas 10 mg/L bisa menunjukkan adanya inflamasi akut. Oleh karena itu, *American Heart Association* merekomendasikan agar evaluasi CRP untuk menilai risiko penyakit jantung dilakukan ketika pasien merasa sehat (Idhayu et al., 2014).

Kimberly (2003) melakukan pengujian terhadap 28 metode CRP berbeda dari 21 pabrik dan mendapatkan hasil bahwa semua metode menunjukkan kesamaan dalam impresi, linearitas dan paralelisme. Hal

ini didukung pula oleh penelitian Clouth (2009) yang menyatakan bahwa berbagai macam metode pemeriksaan CRP yaitu lateks, imunofiltrasi dan imunoturbidimetri masing- masing sesuai untuk digunakan pada pelayanan di rawat jalan, rawat inap, instalasi gawat darurat maupun ruang rawat intensif (Idhayu et al., 2014).

Pemeriksaan kadar CRP dalam serum dilakukan tanpa persiapan, namun harus menjadi perhatian bahwa terdapat beberapa obat yang dapat mempengaruhi kadar CRP, pada pemeriksaan hs-CRP kadar ini dapat mempengaruhi hasil. Obat- obat tersebut diantaranya adalah statin, *angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors*, *Angiotensin receptor blockers (ARBs)*, obat anti diabetik, anti inflamasi, antiplatelet, vitamin E, dan *Beta adrenoreceptor antagonists* (Idhayu et al., 2014).

2.2.4. Peningkatan *C-Reactive Protein (CRP)* pada Infeksi Bakteri dan Virus

Sel yang mengawali proses inflamasi pada umumnya adalah sel makrofag dan sel monosit. Sel tersebut melepaskan sitokin yang akan mengendalikan migrasi leukosit masuk ke dalam jaringan dan menimbulkan proses inflamasi. Inflamasi ini akan mempengaruhi aktivitas hati, dengan cara sitokin proinflamasi interleukin-6, interleukin1 dan *tumor necrosis factor α* akan merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti CRP dan serum protein amiloid A. Protein tersebut merefleksikan proses inflamasi

sehingga terjadi peningkatan sampai 1000 kali dari kadar normal. Pada infeksi virus dan bakteri terjadi peningkatan kadar CRP dalam plasma. Namun, dapat dilihat dari sitokin proinflamasi yang berperan pada kedua infeksi tersebut peningkatan CRP pada infeksi bakteri lebih tinggi dari infeksi virus (Idhayu et al., 2014).

Respon imun terhadap infeksi bakteri meliputi sistem imun natural dan sistem imun adaptif. Pada infeksi bakteri, terdapat lipopolisakarida kompleks yang disebut endotoksin, yang membentuk bagian terluar dari dinding sel bakteri. Sistem imun natural berfungsi untuk mengidentifikasi dan melawan mikroba serta sebagai penanda imun adaptif. Respon imun natural dimulai dengan pengenalan komponen bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) dan *Deoxyribonucleic acid* (DNA), diikuti pengambilan dan penghancuran bakteri oleh sel fagosit yang memfasilitasi proteksi host terhadap infeksi. Peran ini dilakukan oleh makrofag, sel NK, dan neutrofil. Adapun pengeluaran mediator inflamasi berfungsi untuk memperkuat respon imun. Makrofag mensekresi IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 dan TNF. IL-1, IL-6 dan TNF bekerja sinergis untuk meningkatkan aktivasi sel T dan respon inflamasi akut.³⁰ Lipopolisakarida akan mengaktifasi interleukin, TNF dan interferon. Sejumlah faktor transkripsi, seperti *nuclear factor-kappa B* (NF-kB), *interferon regulatory factor-1* (IRF-1), *signal transducer and activator of transcription* (Stat-1) diinduksi oleh LPS. Proses ini akan menyebabkan peningkatan mediator proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, dan TNF- α (Idhayu et al., 2014).

Lipopolisakarida juga akan mengaktivasi *Toll-Like Receptor 4* (TLR 4), dimana TLR 4 ini merupakan salah satu dari 10 *Toll-Like Receptors* yang terdapat pada manusia dan merupakan reseptor utama pengenal endotoksin bakteri. TLR 4 memiliki peran dalam imunitas natural dan adaptif, serta berkontribusi dalam deteksi dini dan perlawanan terhadap infeksi bakteri gram negatif. TLR 4 berfungsi mengaktifkan NF-kB, yang selanjutnya akan menginduksi sinyal transduksi dan sitokin proinflamasi dari dalam sel, yang akhirnya meningkatkan CRP (Idhayu et al., 2014).

Pada infeksi virus, sitokin pro inflamasi yang dominan dihasilkan adalah interferon dan interleukin. Monosit, limfosit-B, dan sel mast yang terinfeksi virus akan menghasilkan berbagai sitokin yang berbeda. Menurut Chaturvedi dkk, pada tiga hari pertama infeksi virus, dalam hal ini infeksi dengue, konsentrasi serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL) -2, IL-6, dan interferon (IFN)-c adalah yang tertinggi, sedangkan IL-4, IL- 5, IL-10, IL-13 dan IL-18 cenderung muncul kemudian. Limfosit yang terinfeksi virus menghasilkan IFN- α dan IFN-c. Sel dendritik yang terinfeksi virus menghasilkan TNF- α dan IFN- α . Produksi sitokin proinflamasi IL-1, TNF- α dan terutama IL-6 dari berbagai sel tersebut menstimulasi sintesis CRP oleh liver (Idhayu et al., 2014).

Dibawah ini diperlihatkan berbagai respon imun tubuh terhadap patogen :

T	Awal (0-4 jam)	Segera (4-96 jam)	Lambat (> 96 jam)
ab	Non spesifik	Non spesifik + spesifik	Spesifik Memori
el	Tanpa memori	Tanpa Memori	
2.	Barier	Kulit, epitel	Antibodi IgA Antibodi IgE Inflamasi local
5.		Inflamasi local (C5a) TNF- α local	
R	Respon terhadap patogen ekstraseluler	Fagosit Jalur alternative	Antibodi IgG, IgM Jalur klasik
es		Komplemen	Komplemen
po		lectin Antibodi sel B-independen timus Komplemen	
n			
I	Respon terhadap bakteri intraseluler	Makrofag	Aktivasi makrofag oleh IFN-γ
m			
un		Aktivasi sel NK terikat makrofag IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12	
T	Respon terhadap sel yang terinfeksi virus	Sel natural killer (NK)	Sel T sitotoksik IFN-γ
ub		Interferon α dan β IL-12 mengaktivasi sel NK	

uh Terhadap Patogen (Idhayu et al., 2014).

2.2.5. Peran *C-Reactive Protein* (CRP) dalam Diagnosis Infeksi

Pneumonia

Dalam diagnosis pneumonia, Hopstaken dan teman-teman

(2003) menyatakan bahwa penambahan CRP (dengan kadar >50 mg/L) pada gejala dan tanda klinis dapat meningkatkan kemampuan mendiagnosis pneumonia sampai 87% dengan *odds ratio* yang tinggi (17,62; interval kepercayaan 95% 5,77- 53,85). Paron dan teman-teman (2008) melakukan penelitian secara prospektif dan mendapatkan bahwa kecepatan CRP/ CRPv (ratio antara CRP saat masuk dan lamanya awitan demam dalam jam) dapat membedakan demam akibat bakteri dan virus.

2.3. Hubungan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien COVID-19

2.3.1. Diagnosis COVID-19

Pada tahap awal penyakit, terajadi gejala infeksi pernapasan akut yang parah, dan pada beberapa pasien dengan cepat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan komplikasi serius lainnya, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan organ multipel. Oleh karena itu, diagnosis dini dan pengobatan tepat waktu untuk kasus-kasus kritis sangat penting. Beberapa parameter darah dan serologis rutin telah disarankan untuk membuat stratifikasi pasien yang mungkin berisiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi. Penanda serologis dari pemeriksaan darah rutin dilaporkan dengan membandingkan pasien dengan gejala ringan atau sedang dengan pasien yang memiliki gejala berat. Termasuk pemeriksaan protein fase akut seperti SAA (serum amyloid protein) dan C-Reactive Protein (CRP) juga dilakukan. Secara keseluruhan, penanda inflamasi sering terjadi pada kasus COVID-19

yang parah dan tampaknya berkorelasi dengan keparahan gejala dan hasil klinik (Kedokteran & Sriwijaya, 2020).

Pemantauan klinis dan strategi pengobatan yang tepat sangat penting untuk memperbaiki fatalitas kasus. Indikator sensitif lainnya yang dapat menggambarkan perubahan lesi paru dan keparahan penyakit harus dieksplorasi. Kadar protein C-reaktif (CRP) dapat digunakan dalam diagnosis awal pneumonia, dan pasien dengan pneumonia berat memiliki kadar CRP yang tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk. (2020) dengan membandingkan kelompok pasien dalam tahap perkembangan penyakit dengan kelompok pasien dengan perbaikan/stabilisasi menunjukkan bahwa C-Reactive Protein secara signifikan meningkat pada kelompok perkembangan dibandingkan dengan kelompok perbaikan/stabilisasi. Hasil analisis univariat menunjukkan C-Reactive Protein secara signifikan terkait dengan perkembangan penyakit dan kenaikan nilainya merupakan suatu prognosis buruk (Kedokteran & Sriwijaya, 2020).

2.3.2. Prediktor Keparahan COVID-19

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wang dkk. (2020) menunjukkan pada tahap awal penyakit COVID-19, kadar C-Reactive Protein berkorelasi positif dengan lesi paru. Kadar C-Reactive Protein dapat menggambarkan tingkat keparahan penyakit dan harus digunakan sebagai indikator utama untuk pemantauan penyakit (Wang, 2020). Pada

penelitian yang dilakukan oleh Tan dkk. (2020) didapatkan peningkatan kadar C-Reactive Protein dan Laju Endap Darah secara signifikan pada tahap awal pasien COVID-19 yang parah. C-Reactive Protein juga dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan menunjukkan kinerja yang baik dalam memprediksi keparahan pada tahap awal penyakit COVID-19

Penelitian mengenai penggunaan kadar C-Reactive Protein sebagai prediktor keparahan COVID-19 diperlukan karena pada saat ini jumlah kasus konfirmasi dan kasus kematian semakin meningkat. Banyak penanda yang dapat digunakan baik klinis maupun laboratoris untuk memprediksi prognosis, salah satu yang dapat digunakan adalah kadar C-Reactive Protein. C-Reactive Protein dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang murah dan mudah untuk diperiksa. Pemeriksaan C-Reactive Protein dilakukan secara rutin pada pasien COVID-19 Rumah Sakit. Beberapa penelitian di luar negeri banyak menunjukkan bahwa C-Reactive Protein dapat digunakan sebagai prediktor prognosis buruk dan tingkat keparahan penyakit, sementara di Indonesia belum ada penelitian yang dapat membuktikan hal tersebut. Sehingga penelitian ini diperlukan supaya dapat digunakan untuk meningkatkan manajemen pasien dan memprediksi keparahan pasien khususnya di Indonesia (Kedokteran & Sriwijaya, 2020).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah deskriptif, dimana peneliti akan menggambarkan suatu fenomena yang akan diketahui (Suharsimi Arikunto,2006). Dan juga, Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan mengambil data pemeriksaan C-Reactive Protein (CRP) pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya.

3.2. Populasi dan Sampel Penelitian

3.2.1. Populasi Penelitian

Populasi adalah keseluruhan objek penelitian (Suyanto & Umi Salamah,2009). Pada penelitian ini jumlah populasinya adalah data sekunder dari seluruh pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya dari bulan Februari sampai Juni 2021, yaitu sebanyak 60 orang pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya.

3.2.2. Sampel Penelitian

Sampel adalah sebagian dari populasi yang diambil dari keseluruhan objek penelitian yang dijadikan bahan penelitian dimana bagian tersebut mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo,2010). Populasi yang kurang dari 100 diambil semua, sedangkan populasi yang lebih dari

100 dapat diambil 10-15% atau 20-25% (Arikunto,2006). Sampel pada penelitian ini adalah total populasi, dari data sekunder seluruh pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya yang melakukan pemeriksaan CRP pada bulan Februari sampai Juni 2021, yaitu sebanyak 60 orang pasien.

3.2.3. Teknik Sampling

Sampling adalah suatu cara yang ditempuh dengan pengambilan sampel yang benar-benar sesuai dengan keseluruhan obyek penelitian (Nursalam, 2008). Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah total sampling. Total sampling adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi (Sugiyono, 2007). Alasan mengambil total sampling karena menurut Sugiyono (2007) jumlah populasi yang kurang dari 100 seluruh populasi dijadikan sampel penelitian semuanya.

3.3. Lokasi dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Klinik RSUD Haji Surabaya

3.3.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan sejak bulan Februari sampai Juni 2021, dan pengambilan data dilakukan pada bulan Juni 2021.

3.4. Variabel dan Definisi

3.4.1. Variabel

Variabel penelitian ini adalah kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat inap.

3.4.2. Definisi Operasional

Kadar C- Reactive Protein adalah protein fase akut sebagai penanda inflamasi yang terdapat dalam serum. Diukur dengan alat Cobas c501 Analyzer menggunakan metode imunoturbidimetri untuk menentukan protein serum, CRP manusia mengaglutinasi dengan partikel latex yang dilapisi dengan antibodi anti-CRP monoklonal, Endapan ditentukan secara turbidimetri yang akan menghasilkan data kuantitatif berupa kadar CRP. Dikatakan sebagai resiko tinggi apabila kadarnya > 5 mg/L dan dikatakan normal apabila kadarnya < 5 mg/L, dalam skala nominal.

3.5. Metode Pengumpulan Data

Metode Pengumpulan data dalam penelitian ini adalah dengan cara mengambil data sekunder, dari laporan hasil pemeriksaan CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 di Laboratorium Kimia Klinik RSUD Haji Surabaya.

Berikut adalah tahapan dalam melakukan pengambilan data sekunder :

Persyaratan :

- a. Mahasiswa/ peneliti yang akan melakukan pengambilan data di Rekam Medis diwajibkan membawa surat pengantar dari Bidang Penelitian dan menandatangani lembar pernyataan yang diterbitkan oleh Bidang Penelitian.
- b. Peneliti/mahasiswa melapor ke Bagian Penelitian jika pengambilan data di Rekam Medis telah selesai dilakukan

Prosedur :

- a. Pengajuan permohonan pengambilan data rekam medik dari peneliti/mahasiswa yang ditandatangani oleh pembimbing atau atasan dari peneliti/mahasiswa ke Direktur Utama, Cq Direktur Pendidikan, Pelatihan dan Penelitian serta tembusan kepada Kepala Bidang Penelitian
- b. Jika disetujui, pemohon menandatangani lembar pernyataan yang diterbitkan oleh Bidang Penelitian yang berisi persyaratan dan ketentuan-ketentuan tertentu yang harus ditaati dan dipenuhi oleh peneliti/mahasiswa
- c. Bidang Penelitian menerbitkan surat pengantar pengambilan data
- d. Bidang Penelitian memberikan identitas untuk digunakan oleh peneliti/mahasiswa selama melakukan aktivitas pengambilan data.
- e. Peneliti/mahasiswa mengajukan surat pengantar pengambilan data tersebut kepada Kepala Instalasi Rekam Medik.
- f. Petugas Rekam Medik memberikan data yang dibutuhkan oleh peneliti

- g. Jika pengambilan data di Rekam Medis telah selesai dilakukan, Kepala Instalasi Rekam Medis mengeluarkan surat Keterangan Selesai Pengambilan Data
- h. Peneliti/mahasiswa membuat resume hasil penelitian dalam bentuk singkat berisi latar belakang, tujuan, dan data mentah dari pencatatan yang dilakukan di Instalasi Rekam Medik
- i. Resume hasil penelitian dan surat keterangan selesai pengambilan data dimasukkan ke Bidang Penelitian paling lambat 7 hari setelah surat keterangan selesai pengambilan data ditandatangani
- j. Bidang penelitian menarik kembali identitas peneliti yang dipinjamkan kepada peneliti/mahasiswa.

3.6. Analisa Data

Sebelum data dianalisis terlebih dahulu data diolah dengan tujuan mengubah data menjadi informasi (Hidayat, 2007 : 121). Pengolahan data dilakukan secara manual dengan langkah-langkah sebagai berikut :

a. Tabulasi

Pemindahan data ke tabel, hasil tabulasi dimasukan kedalam distribusi frekuensi (Hidayat,2007)

Dalam penelitian ini data yang sudah didapat akan dioleh dalam bentuk tabel. Seperti pada Tabel 3.1 Contoh tabulasi data.

Nomor Sample	Nilai CRP (mg/L)	Keterangan
1		
2		
3		

4		
....		
60		

Keterangan :

- Resiko tinggi : kadar CRP lebih dari 5.0 mg/L
- Normal : kadar CRP kurang dari 5.0 mg/L

3.6.1. Analisa Data

Tehnik analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah dalam bentuk persen (%). Untuk hasil gambaran kadar CRP pada penderita Covid-19 akan dihitung menggunakan rumus :

$$P (+) = \frac{\text{Jumlah sampel Resiko Tinggi}}{\text{Banyak sampel (N)}} \times 100\%$$

$$P (-) = \frac{\text{Jumlah sampel Normal}}{\text{Banyak sampel (N)}} \times 100\%$$

BAB IV
HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil pengambilan data kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap dari bulan Februari 2021 sampai bulan Juni 2021 didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.1. Hasil kadar CRP pada Pasien terkonfirmasi COVID-19

No	Kode Sampel	Nilai CRP (mg/L)	Keterangan
1.	A1	53,2	Resiko Tinggi
2.	A2	26,3	Resiko Tinggi
3.	A3	227,4	Resiko Tinggi
4.	A4	264,4	Resiko Tinggi
5.	A5	178,7	Resiko Tinggi
6.	A6	454,9	Resiko Tinggi
7.	A7	35,8	Resiko Tinggi
8.	A8	231,2	Resiko Tinggi
9.	A9	36,8	Resiko Tinggi
10.	A10	5,3	Resiko Tinggi
11.	A11	69,7	Resiko Tinggi
12.	A12	151,8	Resiko Tinggi
13.	A13	146,3	Resiko Tinggi

14.	A14	99,2	Resiko Tinggi
15.	A15	10,4	Resiko Tinggi
16.	A16	91,7	Resiko Tinggi
17.	A17	49,6	Resiko Tinggi
18.	A18	175,6	Resiko Tinggi
19.	B1	9,2	Resiko Tinggi
20.	B2	265,7	Resiko Tinggi
21.	B3	148,8	Resiko Tinggi
22.	B4	87,2	Resiko Tinggi
23.	B5	44,0	Resiko Tinggi
24.	B6	56,1	Resiko Tinggi
25.	B7	49,4	Resiko Tinggi
26.	B8	129,3	Resiko Tinggi
27.	B9	25,3	Resiko Tinggi
28.	B10	88,7	Resiko Tinggi
29.	B11	68,7	Resiko Tinggi
30.	B12	66,6	Resiko Tinggi
31.	C1	222,6	Resiko Tinggi
32.	C2	42,8	Resiko Tinggi
33.	C3	51,3	Resiko Tinggi
34.	C4	90,3	Resiko Tinggi
35.	C5	33,1	Resiko Tinggi
36.	C6	153,0	Resiko Tinggi

37.	C7	75,1	Resiko Tinggi
38.	C8	22,2	Resiko Tinggi
39.	C9	283,4	Resiko Tinggi
40.	C10	2,2	Normal
41.	C11	352,9	Resiko Tinggi
42.	C12	32,1	Resiko Tinggi
43.	C13	168,5	Resiko Tinggi
44.	D1	3,6	Normal
45.	D2	6,8	Resiko Tinggi
46.	D3	14,5	Resiko Tinggi
47.	D4	74,0	Resiko Tinggi
48.	D5	33,8	Resiko Tinggi
49.	D6	40,1	Resiko Tinggi
50.	E1	87,1	Resiko Tinggi
51.	E2	8,7	Resiko Tinggi
52.	E3	114,6	Resiko Tinggi
53.	E4	121,6	Resiko Tinggi
54.	E5	62,3	Resiko Tinggi
55.	E6	8,1	Resiko Tinggi
56.	E7	18,9	Resiko Tinggi
57.	E8	94,6	Resiko Tinggi
58.	E9	52,9	Resiko Tinggi
59.	E10	6,6	Resiko Tinggi

60.	E11	161,4	Resiko Tinggi
Jumlah		5786,4	
Rata-rata		96,44	

4.2 Analisa Data

Berdasarkan tabel 4.1 diatas, dapat diketahui bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum (RSU) Haji Surabaya berdasarkan gambaran kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yaitu sebanyak 58 orang memiliki kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi atau kadar CRP > 5 mg/L dan sebanyak 2 orang memiliki kadar CRP dengan kriteria normal atau kadar CRP < 5 mg/L.

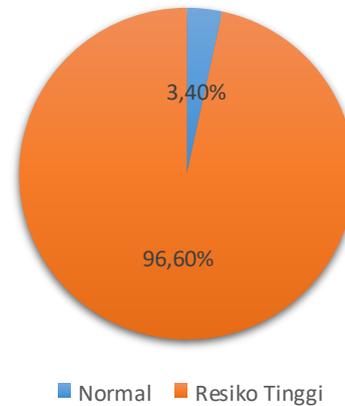
- Resiko Tinggi

$$P (\text{resiko tinggi}) = \frac{\text{Jumlah sampel Resiko Tinggi}}{\text{Banyak sampel (N)}} \times 100\%$$

$$P = \frac{58}{60} \times 100\% = 96,6 \%$$

- Normal

Presentase Kadar CRP pasien COVID-19



$$P(\text{normal}) = \frac{\text{Jumlah sampel Normal}}{\text{Banyak sampel (N)}} \times 100\%$$

$$P = \frac{2}{60} \times 100\% = 3,4\%$$

Gambar 4.1. Diagram Pie dari data kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien terkonfirmasi positif Covid-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya

Berdasarkan diagram pie diatas menjelaskan data hasil penelitian kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien terkonfirmasi positif yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya dibedakan menjadi 2 warna yaitu warna oranye dan biru, warna oranye menandakan kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi atau kadar CRP > 5 mg/L (96,6%) dan warna biru menandakan kadar CRP dengan kriteria normal atau kadar CRP < 5 mg/L (3,4%).

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada penderita *Coronavirus Disease* (COVID-19). Karena pemeriksaan CRP merupakan pemeriksaan yang berguna untuk mengetahui terjadinya proses inflamasi pada tubuh, sehingga dengan diketahuinya kadar *C-Reactive Protein* (CRP) akan sangat berguna didalam memantau perkembangan penyakit COVID-19.

Berdasarkan hasil dan analisa kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya didapatkan hasil, dari 60 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 58 pasien (96,6%) memiliki kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi atau kadar CRP > 5 mg/L dan sebanyak 2 pasien (3,4%) memiliki kadar CRP dengan kriteria normal atau kadar CRP < 5 mg/L.

Sebagian besar pasien yang terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya memiliki kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dengan kriteria resiko tinggi, hal tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar penderita COVID-19 mengalami proses inflamasi dan merefleksikan luasnya kerusakan jaringan pada pasien, pada kasus COVID-19 jaringan pernafasan atau kerusakan paru dan fibrosis merupakan faktor utama penyebab keparahan karena COVID-

19. Namun ada pula, sebagian kecil penderita memiliki kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dengan kriteria normal, yang mengartikan bahwa pasien COVID-19 tersebut belum atau tidak terjadi proses inflamasi didalam tubuhnya.

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut, terdapat dalam konsentrasi rendah (trace) pada manusia. CRP adalah suatu alfa globulin yang timbul dalam serum setelah terjadinya proses inflamasi. Inflamasi merupakan mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dari benda asing yang masuk, misalnya invasi mikroorganisme, trauma, bahan kimia, faktor fisik dan alergi. protein ini adalah suatu reaktan fase akut yang timbul akibat proses inflamasi (Arnadi dkk, 2015).

Adanya stimulus inflamasi akut, konsentrasi CRP akan meningkat secara cepat dan mencapai puncaknya setelah 2-3 hari. Secara umum, konsentrasi CRP merefleksikan luasnya kerusakan jaringan. Bila tidak ada stimulus inflamasi maka konsentrasi CRP serum akan turun dengan relatif cepat dengan waktu paruh sekitar 18 jam. Peningkatan konsentrasi CRP secara persis menggambarkan adanya proses inflamasi kronik seperti artritis reumatoid, tuberkulosis, dan keganasan (Arnadi dkk, 2015).

Pada kasus penyakit COVID-19 terjadi beberapa gejala infeksi pernafasan akut yang parah, dan pada beberapa pasien dengan cepat akan berkembang menjadi sindrom gangguan pernafasan akut, yang akhirnya diikuti dengan kegagalan fungsi organ lainnya. Oleh karena itu diperlukan adanya diagnosa dini untuk mengetahui tingkat keparahan pasien COVID-

19. Penanda serologis dari pemeriksaan darah rutin didapatkan dengan membandingkan pasien dengan gejala ringan atau sedang dengan pasien yang memiliki gejala berat. Termasuk pemeriksaan protein fase akut seperti C-Reactive Protein (CRP). Secara keseluruhan, penanda inflamasi sering terjadi pada kasus COVID-19 yang parah dan tampaknya berkorelasi dengan keparahan gejala dan hasil klinis (Kedokteran & Sriwijaya, 2020).

Melalui hasil penelitian ini, peneliti mendapatkan gambaran bahwa kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap sebagian besar memiliki kadar CRP yang tinggi atau dalam kriteria resiko tinggi (kadar CRP > 5 mg/L), yang mengartikan bahwa kadar CRP berkorelasi positif dengan perkembangan dan keparahan penyakit COVID-19.

Penelitian tentang kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dapat dijadikan penanda didalam mengetahui tingkat keparahan penyakit COVID-19 ditengah jumlah kasus konfirmasi dan kasus kematian semakin meningkat. Banyak penanda yang dapat digunakan baik klinis maupun laboratoris untuk memprediksi keparahan COVID-19, salah satu yang dapat digunakan adalah kadar C-Reactive Protein (CRP) ini. C-Reactive Protein dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang mudah untuk diperiksa. Sehingga penelitian ini diperlukan supaya dapat digunakan untuk meningkatkan manajemen pasien dan memprediksi keparahan pasien karena COVID-19.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- a. Dari 60 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya, sebanyak 58 pasien (96,6%) memiliki kadar CRP dengan kriteria resiko tinggi atau kadar CRP > 5 mg/L, dan sebanyak 2 pasien (3,4%) memiliki kadar CRP dengan kriteria normal atau kadar CRP < 5 mg/L.
- b. Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang dirawat inap di RSUD Haji Surabaya sebagian besar memiliki kadar CRP yang tinggi atau dalam kriteria resiko tinggi (kadar CRP > 5 mg/L), yang mengartikan bahwa kadar CRP berkorelasi dengan perkembangan dan keparahan penyakit COVID-19.

6.2 Saran

- a. Bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan Penelitian tentang gambaran kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien terkonfirmasi *Coronavirus Disease* (COVID-19) bisa memberikan wawasan dan pengetahuan dalam bidang imunserologi terkait peningkatan kadar CRP pada penderita COVID-19, yang menandakan adanya inflamasi dan kerusakan jaringan akibat COVID-19.

b. Bagi Instansi Kesehatan

Banyak penanda yang dapat digunakan baik klinis maupun laboratoris untuk memprediksi COVID-19, salah satu yang dapat digunakan adalah kadar C-Reactive Protein. C-Reactive Protein yang dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang mudah untuk diperiksa. Sehingga diharapkan dari penelitian tentang kadar CRP pada pasien COVID-19 dapat digunakan untuk meningkatkan manajemen pasien dan memprediksi keparahan pasien COVID-19.

c. Bagi masyarakat

Diharapkan dari penelitian ini, tentang gambaran kadar CRP pada pasien terkonfirmasi COVID-19 memberikan pengetahuan khususnya kepada masyarakat yang menderita COVID-19 tentang perlunya melakukan pemeriksaan CRP agar dapat mengetahui tingkat keparahan penyakit dan penanganan atau pengobatan yang tepat.

d. Bagi Peneliti lain

Bagi peneliti selanjutnya diharapkan dapat mengembangkan penelitian tentang kadar CRP pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Agar dengan semakin terukurnya pengamatan kadar CRP ini nantinya bisa memberikan rekomendasi serta penangan terhadap pasien terkonfirmasi COVID-19 dan menimalisir jatuhnya korban yang saat semakin meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

- Davies, P. D. O. (2002). Multi-drug resistant tuberculosis. *CPD Infection*, 3(1), 9–12.
- Idhayu, A. T., Kedokteran, F., Indonesia, U., Studi, P., & Penyakit, I. (2014). *Universitas Indonesia Perbedaan Kadar C-Reactive Protein Pada Demam Akut Karena Infeksi Dengue Dengan Universitas Indonesia Perbedaan Kadar C-Reactive Protein Pada Demam.*
- Kedokteran, F., & Sriwijaya, U. (2020). *Kadar C-Reaktif Protein (Crp) Sebagai Prediktor Kematian Pasien Covid-19.*
- Levani, Prasty, & Mawaddatunnadila. (2021). Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 44–57.
<https://jurnal.umj.ac.id/index.php/jkk/article/view/6340>
- Setyarini, R. F. (2020). *Makalah.*
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Chen, L. K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yunihastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45.
<https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>

LAMPIRAN

Lampiran 1 : Surat Izin Pengambilan Data

Nomor : 007.37/IL.3.AU/F/FIK/2021

Lampiran 2 : Surat Pengambilan Data dari RSU Haji Surabaya

Perihal : Permohonan Ijin Pengambilan data awal



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR

RUMAH SAKIT UMUM HAJI SURABAYA

e-mail: rshajisby1@yahoo.com Telp. (031) 5924000 Fax 5947890
Jalan Manyar Kertoadi Surabaya 60117

Surabaya, 18 Juli 2021

Kepada

Yth. Sdr. Dekan

Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Surabaya

di-

Surabaya

Nomor : 070/1551/304/2021

Sifat : Biasa

Lampiran : -

Perihal : Pemberitahuan

Menindaklanjuti surat saudara nomor: 007.37/IL.3.AU/F/FIK/2021 tanggal 2 Juni 2021 tentang permohonan ijin penelitian, dengan ini diberitahukan bahwa pada dasarnya kami tidak keberatan menerima mahasiswa saudara:

Nama : Azhari Al Ma'ruf

NIM : 20180662046

Institusi : D3 Analis Kesehatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surabaya

Judul : Gambaran Kadar CRP Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di RSU Haji Surabaya

Dalam melaksanakan pengambilan data dimohon yang bersangkutan berkoordinasi ke Bidang Diklit RSU Haji Surabaya. Apabila penelitian telah selesai maka diwajibkan menyerahkan hasil penelitian ke RSU Haji Surabaya.

Demikian atas perhatian dan kerjasama yang baik disampaikan terima kasih.

An. Direktur

Bidang Medik dan Diklit



Dr. AYSRI L. FAHRUDDA, M.Kes

Penyama Utama Muda

NIP. 19650222 199102 1 002

Lampiran 3 : Pusat Bahasa



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

PUSAT BAHASA

Jl. Sutorejo 59 Surabaya 60113 Telp. 031-3811966, 3811967 Ext (130) Gd. A Lt 2
Email: pusba.umsby@gmail.com

ENDORSEMENT LETTER

591/PB-UMS/EL/IX/2021

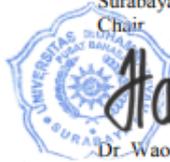
This letter is to certify that the abstract of the thesis below

Title : Description of C-Reactive Protein (CRP) Levels in Confirmed Patients
Covid-19 Caring in General Hospital (RSU) Haji Surabaya.
Student's name : Azhari Al Ma'ruf
Reg. Number : 20180662046
Department : D3 Teknik Laboratorium Medik

has been endorsed by Pusat Bahasa *UMSurabaya* for further approval by the examining committee of the faculty.

Surabaya, September 8, 2021

Chair



Dr. Waode Hamsia, M.Pd

Lampiran 4 : Kartu Bimbingan

PROGRAM STUDI D3 ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

KARTU BIMBINGAN KTI

NAMA : Azhari Al Ma'ruf
NIM/NPM : 20180662046
JUDUL KTI : "GAMBARAN KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM (RSU) HAJI SURABAYA"
DOSEN PEMBIMBING : 1. Nur Vita Purwaningsih, S.ST., M.Kes
 2. Nastiti Kartikorini, ST., M.Kes

No	Tgl/Bln/Thn	MATERI BIMBINGAN	PARAF		
			Mhs	PEMBIMBING	
				I	II
1	05-01-2021	Setor judul dengan pembimbing 1 dan 2			
2	08-01-2021	ACC Judul dengan pembimbing 1 dan 2			
3	13-01-2021	Pengajuan matriks dengan pembimbing 1 dan 2			
4	15-01-2021	ACC matriks dengan pembimbing 1 dan 2			
5	21-01-2021	Pengajuan BAB I dengan pembimbing 1 dan 2			

6	23-01-2021	Revisi BAB 1 dengan pembimbing 2			
7	25-01-2021	ACC BAB I dengan pembimbing 1 dan 2			
8	13-03-2021	Pengajuan BAB II dengan pembimbing 1 dan 2			
9	04-06-2021	Revisi BAB II dengan pembimbing 1			
10	07-06-2021	Revisi BAB II dengan pembimbing 1			
11	08-06-2021	ACC BAB II dengan pembimbing 1 dan 2			
12	18-05-2021	Pengajuan BAB III dengan Pembimbing 1 dan 2			
13	23-05-2021	Revisi BAB III dengan pembimbing 1			
14	24-05-2021	Revisi BAB III dengan pembimbing 1			
15	25-05-2021	ACC BAB III dengan pembimbing 1 dan 2			
16	10-07-2021	Pengajuan BAB IV dengan pembimbing 1 dan 2			
17	11-07-2021	ACC BAB IV dengan pembimbing 1 dan 2			
18	12-07-2021	Pengajuan BAB V dengan pembimbing 1 dan 2			
19	22-07-2021	Revisi BAB V dengan Pembimbing 1			
20	23-07-2021	ACC BAB V dengan pembimbing 1 dan 2			
21	19-07-2021	Pengajuan BAB VI dengan pembimbing 1 dan 2			
22	22-07-2021	Revisi BAB VI dengan pembimbing 1			
23	23-07-2021	ACC BAB VI dengan pembimbing 1 dan 2			



SURAT TUGAS

Nomor: 110/TGS/II.3.AU/LPPM/F/2021

Assalaamu'alaikum Wr. Wb.

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
Jabatan : Kepala LPPM
Unit Kerja : LPPM Universitas Muhammadiyah Surabaya

Dengan ini menugaskan:

No	Nama	NIDN/NIM	Jabatan
1.	Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum	0701129103	Dosen UMSurabaya
2.	Nur Vita Purwaningsih, S.ST.,M.Kes	0815128601	Dosen UMSurabaya
3.	Ainutajriani, S.Tr.AK.,M.Kes	0713119602	Dosen UMSurabaya
4.	Siti Mufarrohah	20200667002	Mahasiswa UMSurabaya
5.	Rizka Dwi Prastyani	20200667003	Mahasiswa UMSurabaya

Untuk melaksanakan penelitian kepada masyarakat dengan judul “Hubungan Corona Viruses Infection Disease (Covid-19) Dan C-Reactive Protein (CRP) Pada Pasien Di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya”. Penelitian ini dilaksanakan di Program Studi Sarjana Terapan Teklogi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu Kesehatan UMSurabaya pada semester tahun akademik 2021-2022

Demikian surat tugas ini, harap menjadikan periksa dan dapat dilaksanakan dengan penuh tanggung jawab.

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb

Surabaya, 01 March 2021

LPPM UMSurabaya



Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep

NIP. 012.05.1.1987.14.113



Surat Kontrak Penelitian Internal
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT (LPPM)
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA
Nomor: 110/SP/IL.3.AU/LPPM/F/2021

Pada hari ini **Senin** tanggal **Satu** bulan **Maret** tahun **Dua Ribu Dua Puluh Satu**, kami yang bertandatangan dibawah ini :

1. Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep. : Kepala LPPM UMSurabaya yang bertindak atas nama Rektor UMSurabaya dalam surat perjanjian ini disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**;
2. Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum : Dosen UM Surabaya, yang selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

untuk bersepakat dalam pendanaan dan pelaksanaan program penelitian:

Judul : Hubungan Corona Viruses Infection Disease (Covid-19) Dan C ReactiveProtein (CRP) Pada Pasien Di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya

Anggota : 1. Nur Vita Purwaningsih, S.ST.,M.Kes
2. Ainutajriani, S.Tr.AK.,M.Kes
3. Siti Mufarrohah
4. Rizka Dwi Prastyani

dengan ketentuan-ketentuan sebagai berikut:

1. **PIHAK PERTAMA** menyetujui pendanaan dan memberikan tugas kepada **PIHAK KEDUA** untuk melaksanakan program penelitian perguruan tinggi tahun 2021
2. **PIHAK KEDUA** menjamin keaslian penelitian yang diajukan dan tidak pernah mendapatkan pendanaan dari pihak lain sebelumnya.
3. **PIHAK KEDUA** bertanggungjawab secara penuh pada seluruh tahapan pelaksanaan penelitian dan penggunaan dana hibah serta melaporkannya secara berkala kepada **PIHAK PERTAMA**.
4. **PIHAK KEDUA** berkewajiban memberikan laporan kegiatan penelitiandari awal sampai akhir pelaksanaan penelitian kepada LPPM selaku **PIHAK PERTAMA**.
5. **PIHAK KEDUA** berkewajiban menyelesaikan urusan pajak sesuai kebijakan yang berlaku.
6. **PIHAK PERTAMA** akan mengirimkan dana hibah penelitian internal sebesar Rp10.315.000 (Sepuluh Juta Tiga Ratus Limabelas Ribu Rupiah) ke rekening ketua pelaksana penelitian.



7. Adapun dokumen yang wajib diberikan oleh **PIHAK KEDUA** sebagai laporan pertanggung jawaban adalah:
 - a. menyerahkan Laporan Hasil penelitian selambat-lambatnya satu minggu setelah kegiatan usai dilaksanakan
 - b. Memberikan naskah publikasi dan/atau luaran sesuai dengan ketentuan.
8. Jika dikemudian hari terjadi perselisihan yang bersumber dari perjanjian ini, maka **PIHAK PERTAMA** berhak mengambil sikap secara musyawarah.

Surat Kontrak Penelitian ini dibuat rangkap 2 (dua) bermaterai cukup, dan ditanda tangani dengan nilai dan kekuatan yang sama



Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
NIK. 012.05.1.1987.14.113

Pihak Kedua

Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum
NIDN. 0701129103



7. Adapun dokumen yang wajib diberikan oleh **PIHAK KEDUA** sebagai laporan pertanggung jawaban adalah:
 - a. menyerahkan Laporan Hasil penelitian selambat-lambatnya satu minggu setelah kegiatan usai dilaksanakan
 - b. Memberikan naskah publikasi dan/atau luaran sesuai dengan ketentuan.
8. Jika dikemudian hari terjadi perselisihan yang bersumber dari perjanjian ini, maka **PIHAK PERTAMA** berhak mengambil sikap secara musyawarah.

Surat Kontrak Penelitian ini dibuat rangkap 2 (dua) bermaterai cukup, dan ditanda tangani dengan nilai dan kekuatan yang sama



Pihak Pertama

Dede Nasrullah, S.Kep., Ns., M.Kep
NIK. 012.05.1.1987.14.113



Pihak Kedua

Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum
NIDN. 0701129103



KUITANSI

Sudah terima dari : Bendahara LPPM
Uang sebesar : Sepuluh Juta Tiga Ratus Limabelas Ribu Rupiah(dengan huruf)
Untuk pembayaran : Pelaksanaan penelitian dengan pendanaan Internal

Rp10.315.000

Surabaya, 01 March 2021

Bendahara LPPM,
Universitas Muhammadiyah Surabaya

Holy Ichda Wahyuni

Ketua Penelitian

Tri Ade Saputro, S.Tr.AK.,M.Imum