

PENELITIAN

HUBUNGAN ANTARA C-REACTIVE PROTEIN DENGAN
MORTALITAS DAN LAMA RAWAT PASIEN COVID-19
DI RSUP DR. SARDJITO

Irhash Faisal Ramsi¹, Yunita Widyastuti^{1*}, Untung Widodo¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, danKeperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Yunita Widyastuti, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, danKeperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
(yun_widyastuti@yahoo.com)

ABSTRAK

Article Citation : Irhash Faisal Ramsi, Yunita Widyastuti, Untung Widodo. Hubungan Antara C-Reactive Protein Dengan Mortalitas Dan Lama Rawat Pasien Covid-19 Di Rsup Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 9(3)-2022.

Latar belakang: COVID-19 adalah satu penyakit infeksi virus yang sedang merebak di seluruh dunia, dan telah menjadi pandemi. Manifestasi klinisnya yang beragam juga menghasilkan morbiditas dan mortalitas yang luas. C Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu biomarker yang menggambarkan kejadian inflamasi maupun infeksi. Kadar CRP dalam darah menggambarkan kemungkinan keparahan derajat penyakit dan tingginya mortalitas.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar CRP dengan lama rawat pasien dan mortalitas pada pasien COVID-19.

Metode: Observasional kohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diperiksa CRP serum selama perawatan periode April – Desember 2020 di RSUP dr.Sardjito. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUP dr. Sardjito. Hubungan variabel CRP terhadap luaran diuji dengan metode regresi logistik dan dilanjutkan dengan analisis survival Kaplan-Meier dan Cox regression.

Hasil: Jumlah populasi sampel sebanyak 285 pasien, dengan jumlah subjek 178 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Median subjek berusia 54 tahun (19-89) dengan 60,7% laki-laki dan 39,3% perempuan. Subjek dengan kadar CRP >72 mg/L mempunyai risiko kematian lebih tinggi (HR 4,726; p< 0,001) dibandingkan subjek dengan kadar CRP ≤72 mg/L. Lama hari rawat berbeda bermakna (p= 0,021) antar kelompok subjek, dengan median hari rawat subjek CRP >72 mg/L adalah 20 hari, sedangkan subjek CRP ≤72 mg/L adalah 17 hari.

Kesimpulan: Peningkatan kadar CRP serum >72 mg/L pada pasien COVID-19 berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan lama rawat pasien.

Kata kunci: COVID-19, CRP, mortalitas, lama rawat

ABSTRACT

Background: COVID 19 is an emerging viral infectious disease that is currently spreading around the world, and has become a pandemic. Diverse clinical manifestations also produce extensive morbidity and mortality. C reactive protein (CRP) is a new biomarker that describe the event of inflammation or infection. Serum CRP level reflects the relationship with disease severity and high mortality.

Objective: The objective of this study is to analyze the relationship between CRP level and patient's length of stay and mortality.

Method: This study used retrospective observational cohort method at the Medical Records and Accounting Departement, Dr. Sardjito Hospital by reviewing confirmed COVID 19 patient's medical records examined serum CRP level in the period of April until December 2020. To analyze the relationship between CRP level and mortality, logistic regression was used. And to analyze to relationship between CRP level and hospital length of stay, Kaplan-Meier was used.

Result: Total sample population was 285 patients, and 178 patients met inclusion and exclusion criteria. The median of age of the patients was 54 years old (19-89) consist of 60,7% male patients and 39,3% female patients. Subjects with higher CRP level (>72 mg/L) were at higher risk of death (HR 4,726; $p < 0,001$) than those with lower CRP level. The difference in LOS was significantly different between groups of subjects, with the median LOS for subjects with CRP >72 mg/L was 20 days, while for subjects with CRP ≤ 72 mg/L was 16 days ($p = 0.021$).

Conclusion: Increased serum CRP level >72 mg/L strongly related with increased risk of mortality and length of hospital stay in COVID-19 patients.

Keywords:: COVID-19, CRP, mortality, length of stay

PENDAHULUAN

COVID-19 atau *coronavirus disease 2019* atau awalnya disebut 2019-nCoV adalah penyakit respiratorik mematikan yang sedang merebak sejak Desember 2019. Pneumonia ini pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, China, sebelum menyebar dengan sangat cepat ke daerah lain, sampai ke seluruh penjuru dunia.¹ Per 23 Juni 2020, data global menunjukkan lebih dari 8,8 juta orang terkonfirmasi positif terinfeksi COVID-19, dengan angka kematian sekitar 465.000 orang (tingkat kematian 5,3%). Sementara di Indonesia jumlah kasus terkonfirmasi positif 47.896 orang, dengan angka kematian 2.535 orang (tingkat kematian 5,3%)²

Peradangan atau inflamasi yang disebabkan oleh penyakit infeksi, berperan penting dalam progress penyakit pneumonia viral, termasuk COVID-19. Respon peradangan yang parah pada respon imun adaptif yang lemah, akan menyebabkan ketidak seimbangan respon imun. Sehingga, biomarker yang menggambarkan proses inflamasi dan status imunitas dapat dianggap prediktor prognosis pasien COVID-19.³

C-reactive protein (CRP) merupakan sebuah reaktan fase akut, protein yang disintesis di hepar, dan dilepaskan ke sirkulasi dalam hitungan jam setelah cedera jaringan, awal infeksi, atau sebab lain dari inflamasi.⁴ Secara umum, CRP menunjukkan nilai diagnostik yang tinggi untuk infeksi bakterial dengan konsentrasi plasma yang tinggi, dan kadar CRP cenderung normal atau hanya sedikit meningkat pada kebanyakan infeksi virus.⁵ Namun, studi banyak menunjukkan peningkatan kadar CRP pada pasien-pasien influenza yang patogenitasnya tinggi, MERS maupun SARS-CoV.^{6,7} CRP dikatakan terlibat dalam perburukan penyakit influenza yang berat, dan dianggap prediktor yang baik dalam menentukan prognosis atau luaran penyakit yang parah.⁸

Peningkatan CRP serum yang signifikan berarti juga menandakan respon inflamasi yang tinggi, yang konsisten dengan peningkatan

sitokin pro-inflamasi pada serum pada pasien COVID-19. Sehingga tingginya kadar CRP serum pada pasien COVID-19 mungkin menjadi penanda stres inflamasi dan berperan pada keparahan penyakit atau bahkan kematian. Hal inilah yang mendasari dugaan CRP sebagai prediktor luaran pasien terinfeksi SARS CoV-2.⁸ Beberapa studi menunjukkan CRP dapat menjadi prediktor independen dalam memprediksi luaran keparahan pada penyakit influenza maupun pneumonia, termasuk juga COVID-19.⁹ Pemeriksaan CRP dengan sensitivitas dan spesifitas yang cukup baik, lebih murah dan sederhana.^{5,8} Studi ini bertujuan melihat hubungan kadar CRP dengan luaran pasien COVID-19, yakni mortalitas dan lama rawat pasien

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode studi observasional kohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dengan nomor surat KE/FK/0647/EC/ 10 Juni 2020 dan persetujuan dari bagian Pendidikan dan Penelitian (Diklit) RSUP Dr. Sardjito dengan nomor surat LB.02.01/XI.2.2/32424/2021.

Kriteria inklusi adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan RT-PCR swab nasofaring, berusia ≥ 18 tahun yang diperiksa kadar CRP serum selama rawat inap di RSUP dr. Sardjito pada April – Desember 2020.

Kriteria eksklusi yaitu pasien terkonfirmasi COVID-19 yang data klinis, penunjang, dan luaran utamanya tidak lengkap serta pasien dengan diagnosis awal penyerta penyakit autoimun (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, vaskulitis sistemik, penyakit Reiter, penyakit Crohn); tuberkulosis, sepsis, infeksi bakterial atau viral yang sudah terdiagnosis terlebih dahulu, kondisi trauma (paska pembedahan, patah tulang, luka bakar,

penyakit kardiovaskuler (miokardial infark) maupun vaskuler lain (penyakit oklusi arteri perifer, iskemik ekstremitas akut), dan kanker atau keganasan. Data nilai CRP serum diperoleh dari pemeriksaan serum darah dengan metode elektrokimia menggunakan alat dari Laboratorium Klinik RS DR Sardjito. Uji regresi logistik dan analisis survival Kaplan Meier, Cox regression dilakukan menggunakan software IBM SPSS versi 25 untuk mengetahui hubungan kadar CRP dengan luaran mortalitas dan hari

Tabel 1. Data demografi subjek penelitian

Parameter	Mean (\pm SD) ^a / Median (IQR) ^b / n (%) ^c
Jenis Kelamin (%)	
Pria	108 (60,7) ^c
Wanita	70 (39,3) ^c
Usia (tahun)	54 (24) ^b
BMI	26,89 (4,50) ^a
Komorbid (%)	
Diabetes Mellitus	52 (29,2) ^c
Hipertensi	48 (26,9) ^c
Obesitas	43 (24,1) ^c
Kadar CRP (mg/L)	
≤ 72	85 (44,7) ^c
> 72	95 (52,3) ^c
Luaran (%)	
Hidup	119 (66,8) ^c
Meninggal	59 (33,1) ^c

a BMI (body mass index) disajikan dalam mean dan SD (standar deviasi)

b Usia dan lama rawat disajikan dalam median dan IQR (interquartile range) karena distribusi datanya tidak normal

c Jenis kelamin, Komorbid, Kadar CRP (C-reactive protein), dan Luaran Mortalit disajikan dalam jumlah dan persentase

Luaran pasien yang hidup sebanyak 119 pasien (66,8%) dan pasien yang meninggal 59 pasien (33,1%). Lama rawat pasien rata-rata 15,61 hari dengan median 14 hari. Data demografi sampel penelitian disajikan dalam Tabel 1.

rawat.

HASIL

Didapatkan data dari 178 pasien yang memenuhi kriteria. Didapatkan proporsi subjek berdasarkan jenis kelamin yaitu pasien pria sebanyak 108 pasien (60,7%) dan pasien wanita 70 pasien (39,3%). Rerata usia subjek penelitian adalah 52,16 tahun dengan median 54 tahun. Rerata BMI pasien adalah 26,89. Komorbid pada subjek penelitian berupa diabetes mellitus, hipertensi, dan obesitas sekitar 20%.

Pada penelitian ini, penilaian CRP berdasarkan nilai *cut off* 72 mg/L dengan pengelompokan subjek CRP ≤ 72 mg/L dan subjek CRP > 72 mg/L. Nilai *cut off* 72 mg/L didapatkan dari perhitungan sensitifitas dan spesifisitas tabel 2x2 kadar CRP dibandingkan mortalitas. Dari perhitungan, dibanding nilai *cut off* dari referensi studi lain (41,8 mg/L, 50 mg/L, dan 60 mg/L) nilai 72 mg/L memiliki Index Youden yang paling baik, dengan sensitifitas dan spesifisitas yakni 81,3% dan 62,1% (Tabel 2). Berdasarkan hasil uji *chi square* kelompok subjek dengan nilai CRP > 72 mg/L memiliki luaran mortalitas yang lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,001$), yang dapat dilihat di Tabel 2.

Untuk mengetahui faktor lain yang mungkin berpengaruh terkait luaran mortalitas dilakukan analisa lebih lanjut dengan metode *Cox Regression Proportional Hazard Model* (Cox-PH Model). Analisis diawali dengan melakukan analisis univariat terhadap masing-masing variabel independen dengan variabel dependen. Apabila hasil analisis univariat menunjukkan nilai p-value $\leq 0,25$ maka variabel dianalisis lebih lanjut pada analisis multivariat. Sebaliknya, apabila hasil analisis univariat menunjukkan nilai p-value $> 0,25$, maka variabel tersebut tidak dapat masuk ke dalam analisis multivariat. Data hasil analisis univariat tersebut disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 2. Kadar CRP Serum terhadap Luaran Mortalitas

Kadar CRP (mg/L)	Mortalitas n (%)		p value
	Meninggal	Hidup	
≤ 72	48 (26,96)	45 (25,28)	<0.001*
> 72	11 (6,17)	74 (41,57)	
Total	59	119	

Uji statistik luaran mortalitas dengan uji Chi Square CRP = C-Reactive Protein

Tabel 3 Efek Faktor Risiko Terhadap Mortalitas, Uji Univariat

Parameter		HR (95% CI)	p value
Jenis Kelamin (%)	Pria	1.418 (0.815-2.467)	0.216
	Usia (tahun)	≥65	1.589 (0.911 - 2.774)
Komorbid (%)	DM	0.953 (0.543-1.671)	0.866
	HT	1.072 (0.589-1.952)	0.820
	Obesitas	0.484 (0.244-0.961)	0.038
Kadar CRP (mg/L)	≥72	4.777 (2.453-9.301)	<0.001

Uji analisis univariat dengan metode Survival Regresi Cox

Singkatan; HR= Hazard Ratio; DM= diabetes mellitus; HT= hipertensi; CRP= C-reactive protein

Pada uji univariat didapatkan 4 variabel yang signifikan berpengaruh terhadap hari rawat meliputi jenis kelamin pria, usia diatas 65 tahun, komorbid obesitas, dan kadar CRP >72

mg/L dengan nilai p-value ≤0,25 sehingga variabel-variabel tersebut diuji secara multivariat. Dari Tabel 4 didapatkan bahwa hasil uji multivariat menunjukkan obesitas dan kadar CRP >72 mg/L berpengaruh signifikan terhadap terjadinya luaran mortalitas selama perawatan.

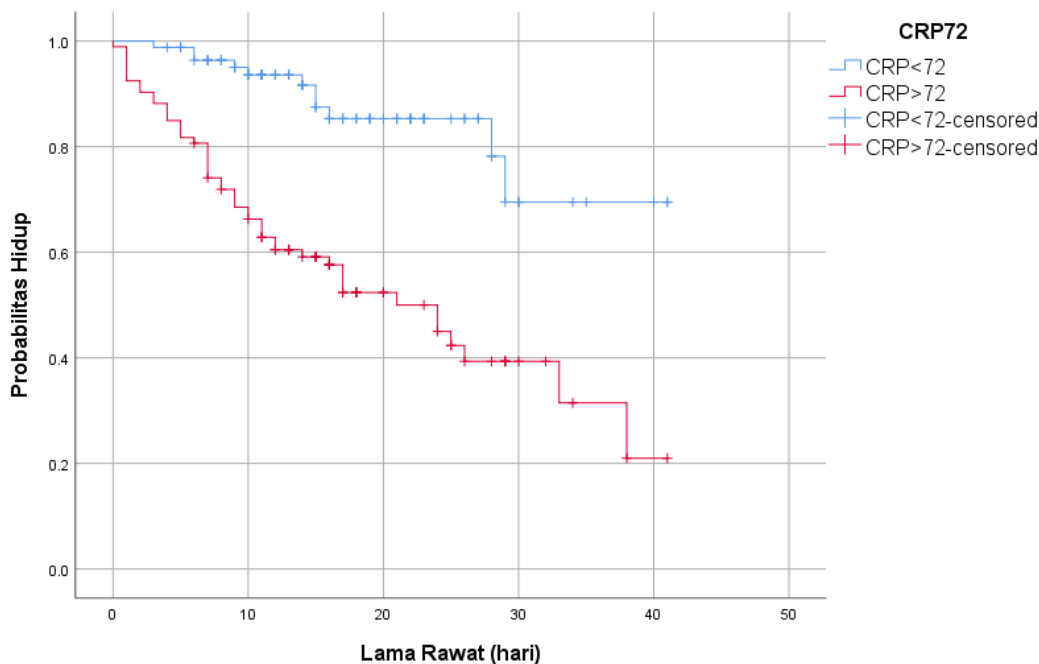
Tabel 4 Efek Faktor Risiko Terhadap Mortalitas, Uji Multivariat

Parameter		HR (95% CI)	p value
Jenis Kelamin (%)	Pria	1.419(0.817-2.465)	0.214
Usia (tahun)	≥65	1.605(0.931 -2.767)	0.088
Komorbid (%)	Obesitas	0.482(0.243-0.955)	0.036
Kadar CRP (mg/L)	≥72	4.726(2.445-9.136)	<0.001

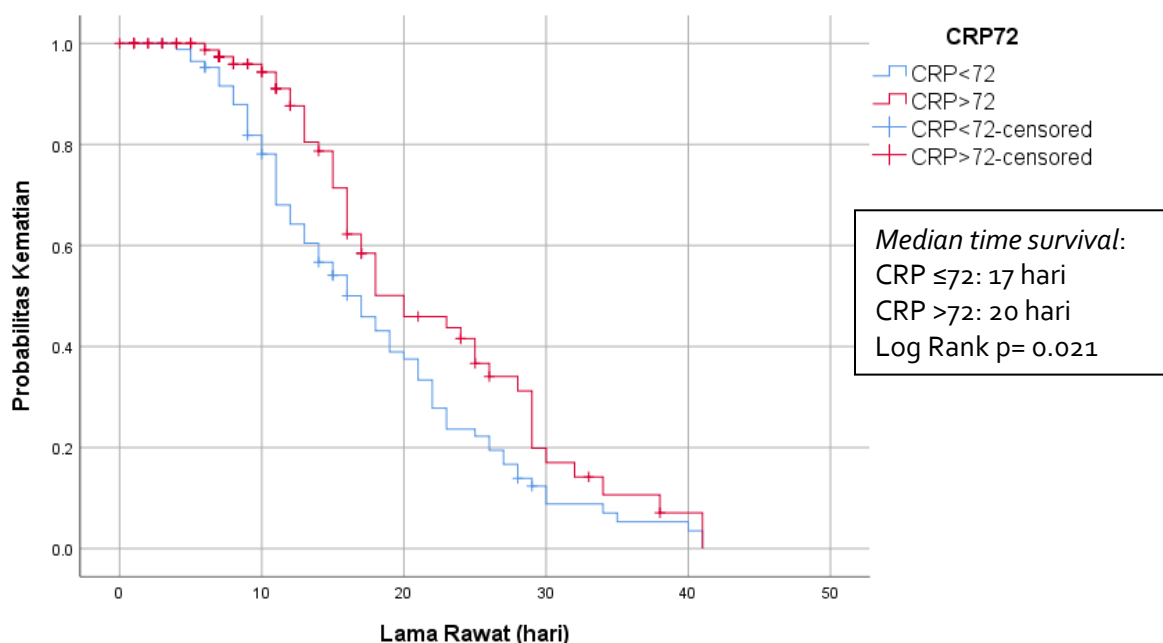
Uji analisis multivariat dengan metode Survival Regresi Cox
 Singkatan; HR= Hazard Ratio; CRP= C-reactive protein

Analisis survival mengenai hubungan CRP subjek terhadap luaran mortalitas dilakukan dengan metode Kaplan-Meier yang disajikan pada Gambar 1. Pada analisis survival menunjukkan nilai Log Rank $p < 0.001$ yaitu terdapat perbedaan signifikan antara kelompok subjek CRP ≤ 72 mg/L dan > 72 mg/L. Pada kelompok CRP ≤ 72 mg/L didapatkan data *mean time survival* 34 hari, sedangkan pada kelompok CRP > 72 mg/L adalah 22 hari.

Hubungan CRP subjek terhadap luaran hari rawat dengan model analisis survival metode Kaplan-Meier disajikan pada Gambar 2. Pada analisis ini menunjukkan nilai Log Rank $p = 0.021$ yaitu terdapat perbedaan signifikan rerata dan median hari rawat antara kelompok subjek CRP ≤ 72 mg/L dan > 72 mg/L. Pada kelompok CRP ≤ 72 mg/L didapatkan median hari rawat adalah 17 hari, sedangkan pada kelompok CRP > 72 mg/L adalah 20 hari.



Gambar 1. Grafik Analisis Survival Kaplan-Meier CRP terhadap Mortalitas



Gambar 2. Grafik Analisis Survival Kaplan-Meier CRP terhadap Hari Rawat

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini proporsi subjek berdasarkan jenis kelamin yaitu pasien pria sebanyak 108 pasien (60,7%) dan pasien wanita 70 pasien (39,3%). Demografi subjek pada penelitian ini lebih banyak pasien pria seperti juga disebutkan dari laporan kohort dari Bali, Indonesia, 56,1% pria dan 43,9% wanita¹⁰ sedangkan di China 58,1% pasien pria dan 41,9% wanita dari subjek pasien COVID-19 yang diteliti.¹¹

CRP sudah sering digunakan sebagai marker inflamasi non-spesifik. CRP normalnya tidak meningkat signifikan pada infeksi saluran napas viral yang ringan, namun pada pasien COVID dilaporkan meningkat.¹² Pada penelitian ini luaran kelompok subjek dengan nilai CRP admisi >72 mg/L memiliki luaran mortalitas yang lebih tinggi secara signifikan ($p < 0.001$). Hasil ini mendukung beberapa studi yang menyatakan kadar CRP jauh lebih tinggi (Sharifpour et al menunjukkan median CRP 80% lebih tinggi, Hou et al menunjukkan median kadar CRP lima kali lebih tinggi, dan Ali et al menunjukkan kadar

CRP lebih tinggi 65%) pada pasien yang meninggal dibanding yang bertahan hidup.^{9,13,14}

Pada uji univariat penelitian ini didapatkan variabel jenis kelamin pria, usia di atas 65 tahun, komorbid obesitas, dan kadar CRP >72 mg/L berpengaruh signifikan terhadap luaran mortalitas. Temuan ini juga sejalan dengan penelitian Sharifpour yang menunjukkan usia tua, obesitas, dan kadar CRP yang tinggi berpengaruh signifikan dan dapat dianggap faktor prediktor mortalitas pasien Covid-19. Selain itu, riwayat CAD, penggunaan CRRT (*continuous renal replacement therapy*), status intubasi, dan skor SOFA juga berpengaruh dalam analisis univariat.¹³ Pada penelitian ini, riwayat CAD menjadi faktor eksklusi, sementara status intubasi dan skor SOFA tidak diambil datanya.

Pada penelitian ini, hasil uji multivariat menunjukkan variabel komorbid obesitas ($p = 0.036$, HR = 0.482; CI 95%=0.243-0.955) dan kadar CRP >72 mg/L ($p < 0.001$, HR=4.726, CI 95%=2.445-9.136) berpengaruh signifikan terhadap terjadinya luaran mortalitas selama perawatan. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan komorbid obesitas berisiko kematian

lebih rendah 0,4 kali lipat dibandingkan yang tidak obesitas, dan pasien dengan kadar CRP lebih besar dari 72 mg/L berisiko kematian lebih tinggi 4,7 kali lipat dibandingkan yang kadar CRP-nya lebih rendah. Temuan ini juga sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Liu et al pada uji multivariatnya mendapatkan kadar CRP >41,8 mg/L berpengaruh signifikan terhadap luaran yang parah ($p < 0.001$, HR 4.394), faktor lain yang berpengaruh signifikan adalah usia, kadar IL-6, dan procalsitonin.¹⁵ Sementara Smilowitz et al pada uji multivariatnya menemukan bahwa CRP >108 mg/L berpengaruh signifikan terhadap progresi penyakit COVID-19 ($p < 0.001$, OR 2.59), dengan faktor lain yang berpengaruh adalah usia, BMI, dan status merokok.¹⁶

Pada penelitian ini, obesitas berpengaruh signifikan terhadap luaran mortalitas pasien Covid-19 ($p = 0.036$, HR 0.482). Hal ini sejalan dengan penelitian Olivas-Martinez et al yang menemukan bahwa obesitas merupakan faktor risiko utama terhadap kematian pasien Covid-19 ($p < 0.05$; RR 1.62), beserta faktor risiko jenis kelamin pria, dan saturasi oksigen <80% saat masuk.¹⁷ Studi lain juga menemukan hubungan kuat BMI yang lebih tinggi dengan kecacatan akibat COVID dan luaran buruk.¹⁸ Namun obesitas memiliki *hazard ratio* 0.482 atau kurang dari 1 yang berarti obesitas justru sebagai menurunkan risiko mortalitas. Hal ini dapat disebabkan oleh pasien obesitas dalam penelitian ini lebih banyak pada usia dewasa muda dibanding pada usia tua (median usia sampel penelitian ini 54 tahun). Menurut penelitian risiko mortalitas pasien Covid-19 yang obese lebih besar pada usia >65 tahun.¹⁸

Pada penelitian ini, jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap luaran mortalitas pasien COVID-19. Hal ini mirip dengan penelitian Acar dkk yang menyatakan tidak ada perbedaan

signifikan risiko kematian pasien COVID laki-laki dan perempuan.¹⁹ Pada penelitian lain, dikatakan hubungan antara kadar CRP dan luaran buruk konsisten pada subgrup usia dan obesitas.¹⁶ Namun berbeda dengan studi oleh Atmaja dkk yang menyebutkan komorbid hipertensi dan diabetes signifikan mempengaruhi luaran mortalitas pasien COVID-19, penelitian ini menunjukkan komorbid hipertensi dan diabetes tidak mempengaruhi mortalitas secara bermakna.¹⁰

Pada penelitian ini, usia tua tidak berpengaruh signifikan terhadap luaran mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0.088$). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan usia tua mempengaruhi luaran mortalitas pasien COVID-19. Hou et al menyatakan bahwa pasien usia tua cenderung memiliki komorbid lebih banyak, yang berpotensi membawa ke morbiditas maupun mortalitas. Penelitian lain menyebutkan bahwa respon imun yang terbatas pada usia tua mencegah penghambatan penyebaran virus pada tahap awal, yang memperparah morbiditas dan mortalitas pada usia tua.^{20,21} Studi terakhir menunjukkan bahwa usia lanjut berhubungan dengan perkembangan penyakit pada pasien COVID-19.⁹

Berdasar analisis dengan metode Kaplan Meier penelitian ini, pada kelompok CRP ≤ 72 mg/L *mean time survival* 34 hari dan median hari rawat 17 hari, sedangkan pada kelompok CRP >72 mg/L *mean time survival* adalah 22 hari dan median hari rawat adalah 20 hari ($p = 0.021$). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tian dkk waktu rerata lama rawat sampai meninggal pasien COVID non kritikal adalah 18 hari, sementara pada pasien kritikal adalah 12 hari,²² sementara berdasar penelitian Shao dkk *median survival time* pasien COVID-19 yang mereka teliti yang meninggal adalah 13,5 hari.²³ Pasien yang bertahan hidup biasanya waktu rawatnya lebih

panjang dibanding pasien yang meninggal.²⁴ Guo juga menyatakan bahwa LOS yang lebih panjang berhubungan dengan penyakit yang lebih ringan, salah satunya dikatakan disebabkan pasien asimtomatik dan bergejala dapat sama-sama memiliki viral load yang tinggi. Selanjutnya, karena penderita gejala ringan hanya diberi terapi yang lebih sedikit, maka perjalanannya sampai tak bergejala akan lebih lama, sehingga perawatan di rumah sakit lebih lama.²⁵

Pada pasien COVID-19 terdapat beberapa kriteria pemulangan yang berpengaruh terhadap hari rawat. Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis yaitu hasil assesmen klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaan darah menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh dokter yang merawat menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, baik terkait sakit COVID-19 ataupun masalah kesehatan lain yang dialami pasien.²⁶

Penelitian ini memiliki kelebihan dan batasan. Kelebihannya antara lain prosedur yang relatif mudah dan murah yakni dengan mengambil data dari catatan medis, dan dapat memberikan gambaran hubungan antara kadar CRP dengan luaran pasien. Batasan pada penelitian ini antara lain data tidak semuanya lengkap termasuk data klinis dan parameter gagal organ untuk menunjukkan keparahan penyakit, dan beberapa komorbid tidak dimasukkan untuk analisis faktor yang mempengaruhi kematian.

KESIMPULAN DAN SARAN

Peningkatan kadar CRP serum > 72 mg/L pada pasien COVID-19 berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan lama rawat pasien.

Pasien dengan kadar CRP >72 mg/L mempunyai kemungkinan mortalitas (HR 4,726; p< 0.001) dan lama rawat rumah sakit yang lebih tinggi (p=0.021) dibanding pasien dengan kadar CRP ≤72 mg/L.

Pengukuran CRP mungkin perlu dilakukan beberapa kali untuk melihat trend perkembangan penyakit sehingga dapat dilakukan tindak lanjut yang sesuai terhadap kondisi pasien COVID-19. Penelitian lanjutan dengan rancangan prospektif menggunakan protokol pemeriksaan CRP yang sama pada setiap subjek mungkin diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L-Y, Tang L-V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104392.
2. Kemenkes. Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. 2020 [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/category/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/>
3. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020 Jul;84:106504.
4. Martin JB, Badeaux JE. Interpreting Laboratory Tests in Infection. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2017 Mar;29(1):119–30.
5. Wu W, Shi D, Fang D, Guo F, Guo J, Huang F, Chen Y, Lv L, Li L. A new perspective on C-reactive protein in H7N9 infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016 Mar;44:31–6.
6. Zimmerman O, Rogowski O, Aviram G, Mizrahi M, Zeltser D, Justo D, Dahan E, Arad R, Touvia O, Tau L, Tarabeia J, Berliner S, Paran Y. C-reactive protein serum levels as an early predictor of outcome in patients with pandemic H1N1 influenza A virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010 Dec;10(1):288.
7. Gao R, Wang L, Bai T, Zhang Y, Bo H, Shu Y. C-Reactive Protein Mediating Immunopathological Lesions: A Potential Treatment Option for Severe Influenza A

- Diseases. *EBioMedicine*. 2017 Aug;22:133–42.
8. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, Zhang B, Yang W. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Mar [cited 2020 Nov 1]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.21.20040360>
 9. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infectious Diseases*. 2020 Jul 2;52(7):498–505.
 10. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2020;6.
 11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
 12. Liu X, Lv J, Gan L, Zhang Y, Sun F, Meng B, Jheon A, Yan F, Li B, Xuan Z, Ma X, Wulasihana M. Comparative analysis of clinical characteristics, imaging and laboratory findings of different age groups with COVID-19. *Indian J Med Microbiol*. 2020;38(1):87.
 13. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM, Jabaley CS, on behalf of the Emory COVID-19 Quality & Clinical Research Collaborative. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. Loukides S, editor. *PLoS ONE*. 2020 Nov 20;15(11):e0242400.
 14. Ali A, Noman M, Guo Y, Liu X, Zhang R, Zhou J, Zheng Y, Zhang X-E, Qi Y, Chen X, Men D. Myoglobin and C-reactive protein are efficient and reliable early predictors of COVID-19 associated mortality. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):5975.
 15. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104370.
 16. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021 Jun 14;42(23):2270–9.
 17. Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez VH, Medrano-Borromeo C, Martínez-Valenzuela A, Román-Montes CM, Martínez-Guerra B, González-Lara MF, Hernandez-Gilsoul T, Herrero AG, Tamez-Flores KM, Ochoa-Hein E, Ponce-de-León A, Galindo-Fraga A, Kershenobich-Stalnikowitz D, Sifuentes-Osornio J. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. Lazzeri C, editor. *PLoS ONE*. 2021 Feb 3;16(2):e0245772.
 18. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucusky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Mar 12;70(10):355–61.
 19. Acar HC, Can G, Karaali R, Börekçi Ş, Balkan İİ, Gemicioğlu B, Konukoğlu D, Erginöz E, Erdoğan MS, Tabak F. An easy-to-use nomogram for predicting in-hospital mortality risk in COVID-19: a retrospective cohort study in a university hospital. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec;21(1):148.
 20. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May;181(5):1036–1045.e9.

21. Chen F-J, Li F-R, Zheng J-Z, Zhou R, Liu H-M, Wu K-Y, Zhang B, Dong H, Lu J-Y, Lei C-L, Wu X-B. Factors associated with duration of hospital stay and complications in patients with COVID-19. *J Public Health Emerg.* 2021 Mar;5:6–6.
22. Tian R, Wu W, Wang C, Pang H, Zhang Z, Xu H, Luo Q, Gao P, Shi J, Li W, Qian H, Guo F, Li T, Liu Z, Wang J, Zhou X, Qin Y, Yan X, Zhang S. Clinical characteristics and survival analysis in critical and non-critical patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective case control study. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):17524.
23. Shao L, Li X, Zhou Y, Yu Y, Liu Y, Liu M, Zhang R, Zhang H, Wang X, Zhou F. Novel Insights Into Illness Progression and Risk Profiles for Mortality in Non-survivors of COVID-19. *Front Med.* 2020 May 22;7:246.
24. Agarwal N, Biswas B, Singh C, Nair R, Mounica G, H H, Jha AR, Das KM. Early Determinants of Length of Hospital Stay: A Case Control Survival Analysis among COVID-19 Patients admitted in a Tertiary Healthcare Facility of East India. *J Prim Care Community Health.* 2021 Jan;12:215013272110542.
25. Guo A, Lu J, Tan H, Kuang Z, Luo Y, Yang T, Xu J, Yu J, Wen C, Shen A. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021 Dec;11(1):7310.
26. Kemenkes. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 Revisi 5. Vol. 4, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. 1–214 p.