

FAKUMI MEDICAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>

Hubungan Kadar *C-Reactive Protein* dengan Derajat Penyakit Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Inche Abdul Moeis Samarinda Tahun 2021

Andi Muhammad Aqil Anwar¹, ^KSultan Buraena², Rachmat Faisal Syamsu³,
Indah Lestari Daeng Kanang⁴, Achmad Harun Muchsin⁵

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

^{2,3}Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas (IkM-IKK), Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁴Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁵Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Email Penulis Korespondensi (^K): shultan.buraena@umi.ac.id
andiaqil865@gmail.com¹, shultan.buraena@umi.ac.id², rachmatfaisal.syamsu@umi.ac.id³,
indahlestaridaeng.kanang@umi.ac.id⁴, achmad.harun@umi.ac.id⁵
(081355467828)

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang dinyatakan sebagai pandemi World Health Organization (WHO) pada 11 Maret 2020. Derajat penyakit dari kasus COVID-19 sulit diprediksi sehingga diperlukan parameter yang dapat menjadi prediktor derajat penyakit COVID-19. Pemeriksaan *C-Reactive Protein* diyakini (CRP) dapat digunakan sebagai prediktor derajat penyakit COVID-19. Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar CRP dengan derajat penyakit pasien COVID-19. Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional* menggunakan data rekam medik Rumah Sakit Umum Daerah Inche Abdul Moeis Kota Samarinda menggunakan metode *total sampling*. Analisis deskriptif dilakukan untuk menggambarkan karakteristik sampel dan mengukur rerata kadar CRP. Uji *chi-square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP dan derajat penyakit COVID-19. Hasil dinyatakan signifikan apabila nilai *p value* <0,005. Hasil: Sebagian besar pasien berada dalam rentang usia 41-60 tahun (50,9%), jenis kelamin laki-laki (55,6%), dan memiliki riwayat penyakit penyerta *diabetes mellitus* (25,9%). Sebagian besar kasus COVID-19 tergolong sedang (69,4%). Nilai rerata kadar CRP adalah 63,4. Kadar CRP mempengaruhi derajat penyakit pasien COVID-19 dengan nilai *p value* = 0,000 (*p*<0,005). Semakin besar kadar CRP yang ditemukan menandakan semakin berat derajat penyakit pasien COVID-19. Kadar CRP tidak dipengaruhi oleh riwayat penyakit penyerta pasien COVID-19 dengan *p value* = 0,057 (*p*>0,005). Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar CRP dan derajat penyakit COVID-19.

Kata kunci: COVID-19; CRP; derajat Penyakit; kadar CRP.

PUBLISHED BY:

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

fmj@umi.ac.id

Phone:

+6282396131343 / +62 85242150099

Article history:

Received 10 September 2022

Received in revised form 17 September 2022

Accepted 24 September 2022

Available online 01 Oktober 2022

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus and has been declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on 11 March 2020. It is difficult to predict the disease severity of COVID-19 cases. Parameters are needed as the predictor of COVID-19 disease severity. It is suggested that C-Reactive Protein (CRP) examination can be used to predict COVID-19 disease severity. Objective: Identify the association between CRP level with COVID-19 disease severity. Methods: This study is an analytical descriptive and cross-sectional study. Data were gathered through the medical records of Inche Abdul Moeis General Hospital, Samarinda using the total sampling method. Descriptive analyses were performed to describe the samples characteristics and calculate the mean of CRP level. Chi-square test was done to investigate the association between CRP level and COVID-19 disease severity. Results are considered statistically significant if the p value $< 0,005$. Results: Most of the patients are aged 41-60 years old (50,9%), male (55,6%), and have diabetes mellitus as their comorbid (25,9%). Most COVID-19 cases are moderate or non-severe cases (69,4%). The mean CRP level is 63,4 mg/L. CRP level is affected by COVID-19 patients severity with the p value = 0,000 ($p < 0,005$). The higher the CRP level of COVID-19 patients, the higher the severity level will be. CRP level is not affected by the patients comorbidities with the p value = 0,057 ($p > 0,005$). Conclusions: There is an association between the CRP level and the COVID-19 patient's severity.

Keywords: COVID-19; CRP; Disease Severity; CRP Level.

PENDAHULUAN

Pada akhir Desember, 2019, pemerintah Cina melaporkan berbagai kasus *pneumonia* yang tidak diketahui penyebabnya dan berasal dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina kepada world health organization (WHO). Penyebabnya diidentifikasi sebagai sebuah virus yang dinamakan *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2), dan penyakit yang disebabkan virus tersebut diberi nama *coronavirus disease-19* (COVID-19) (1). WHO kemudian menyatakan COVID-19 sebagai pandemi dan krisis kesehatan global pada 11 Maret 2020 (2,3)

Sejak dimulainya pandemi COVID-19 hingga 26 September 2021, menurut data dari WHO telah dilaporkan sekitar 231 juta kasus COVID-19 dan 4,7 juta kasus yang berakhir dengan kematian di seluruh dunia, sedangkan di Indonesia menurut data Kementerian Kesehatan, hingga 21 Oktober 2021 telah dikonfirmasi 4.237.834 kasus COVID-19 dengan 143.120 orang meninggal dunia (4,5)

Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi sehingga kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi berbagai tingkatan derajat penyakit, mulai dari tanpa gejala (*asimtomatik*) hingga adanya gejala ringan, sedang, berat, hingga kritis (6-8). Berdasarkan hasil diagnosis, kasus COVID-19 dapat dikelompokkan menjadi kasus suspek (bergejala, riwayat perjalanan dari daerah transmisi atau kontak erat dengan penderita COVID-19) dan terkonfirmasi (kasus suspek dengan hasil tes molekuler yang positif) (9,10)

Pada kasus pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di rumah sakit, Perjalanan penyakit COVID-19 terkadang sulit diprediksi apabila hanya melihat dari manifestasi klinis yang ada. Masih terdapat kemungkinan bagi pasien yang tidak bergejala berat pada perjalanan awal penyakit untuk mengalami perkembangan sehingga penyakitnya bertambah parah dan berakhir dengan prognosis yang buruk (11,12)

Dalam mengatasi masalah ini, beberapa parameter dari pemeriksaan laboratorium disarankan menjadi acuan dalam memprediksi derajat penyakit COVID-19 dari awal sehingga dapat membantu

para tenaga kesehatan dalam memberi penanganan yang efisien pada pasien COVID-19 (13). Salah satu parameter yang disarankan adalah kadar protein fase akut *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai penanda inflamasi (11,12,14)

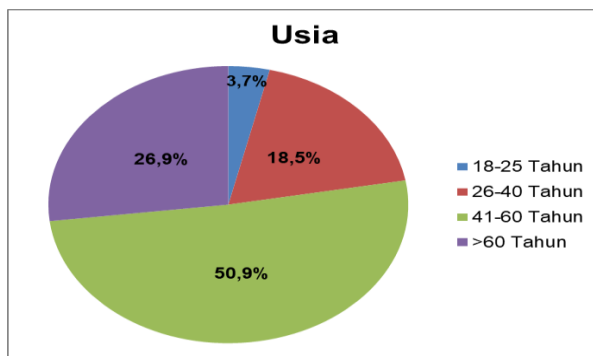
C-Reactive Protein (CRP) adalah protein fase akut yang *disintesis* di hati melalui *induksi sitokin interleukin-6* (IL-6) sebagai respon *inflamasi* (15). Pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan kadar *sitokin* IL-6 yang diduga berhubungan dengan terjadinya *sindroma* badai *sitokin*. Semakin berat kondisi pasien, maka akan semakin tinggi kadar IL-6 dan dengan demikian dapat *menstimulasi* hati untuk memproduksi lebih banyak CRP (16,17).

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa pemeriksaan CRP dapat digunakan sebagai prediktor prognosis dan derajat penyakit COVID-19. Pada penelitian yang dilakukan oleh Huang (2020) dengan menganalisis karakteristik klinis dan laboratorium pada kelompok pasien yang kritis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa tingginya kadar CRP berhubungan dengan buruknya prognosis COVID-19 (18). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hariyanto (2020) juga menjelaskan bahwa peningkatan kadar CRP dapat memprediksi kasus yang berat dari penderita COVID-19 (19). Derajat keparahan penyakit COVID-19 pada tahap awal sulit ditentukan apabila hanya bergantung pada temuan klinis. Oleh karena itu penting dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP dengan derajat penyakit COVID-19. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan dari kadar CRP dengan derajat penyakit pasien COVID-19.

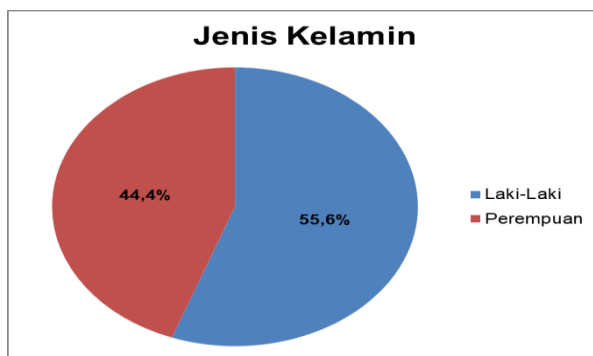
METODE

Jenis penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yaitu jenis penelitian dengan tujuan utama mengetahui hubungan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan derajat penyakit pasien COVID-19 melalui pengamatan dalam satu waktu. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Inche Abdul Moeis pada tanggal 31 Agustus 2021 hingga 6 September 2021. Populasi yang diambil dalam penelitian ini adalah semua pasien terkonfirmasi positif COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Inche Abdul Moeis Kota Samarinda periode Januari 2021-Maret 2021 yang tercatat pada rekam medis. Pengambilan sampel menggunakan teknik *Total Sampling* yaitu seluruh populasi dijadikan sampel dan disesuaikan dengan kriteria *inklusi* dan *eksklusi* untuk penelitian ini. Sampel yang berhasil diambil sebanyak 108 sampel yang diolah menggunakan *software* pengelolah data SPSS (*Statistical Product and Service solution*) dan diteliti menggunakan analisis univariat dan bivariat. Penyajian data kemudian didistribusikan secara deskriptif menggunakan narasi dan grafik.

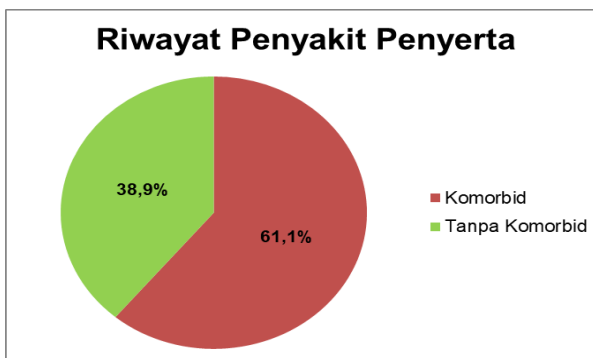
HASIL



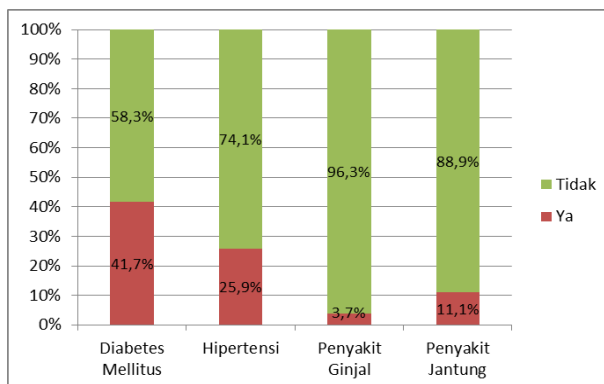
Gambar 1. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Usia Pasien COVID-19



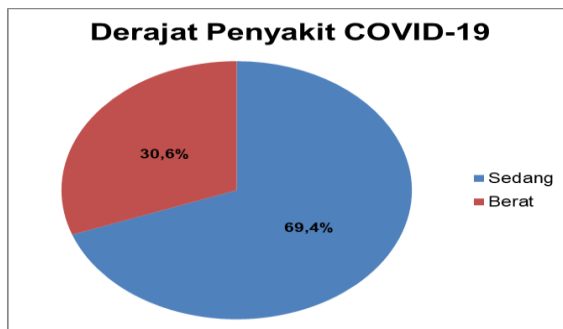
Gambar 2. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Jenis Kelamin Pasien COVID-19



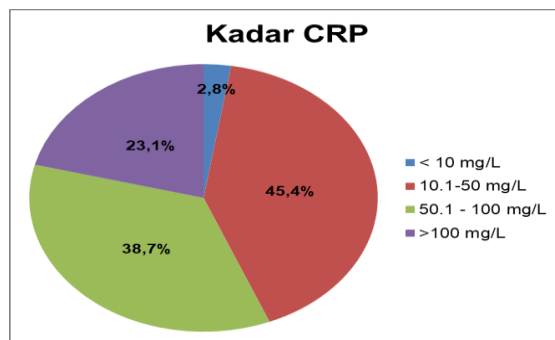
Gambar 3. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta Pasien COVID-19



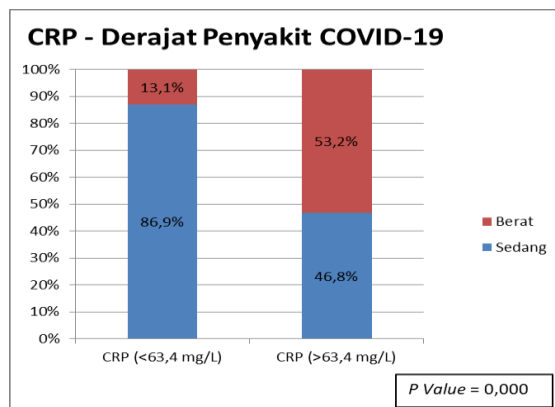
Gambar 4. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Jenis Riwayat Penyakit Penyerta Pasien COVID-19



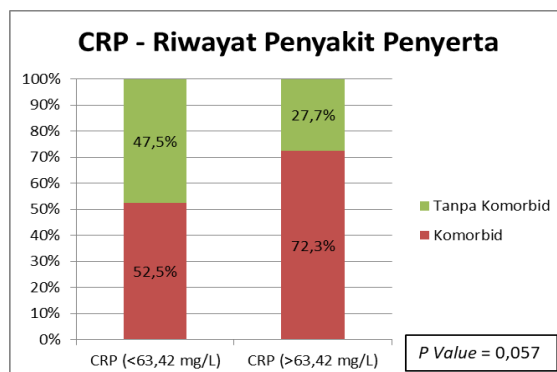
Gambar 5. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Derajat Penyakit Pasien COVID-19



Gambar 6. Distribusi Frekuensi Data Berdasarkan Kadar *C-Reactive Protein* Pasien COVID-19



Gambar 7. Hasil Analisis Uji *Chi Square* Hubungan Kadar CRP dengan Derajat Penyakit Pasien COVID-19



Gambar 8. Hasil Analisis Uji *Chi Square* Hubungan Kadar CRP dengan Riwayat Penyakit Penyerta Pasien COVID-19

Berdasarkan data rekam medik didapatkan bahwa apabila melihat dari rentang usia, sampel yang didapatkan antara lain berada dalam rentang usia 18-25 tahun berjumlah 4 orang (3,7%), 26-40 tahun berjumlah 20 orang (18,5%), 41-60 tahun berjumlah 55 orang (50,9%), dan sampel berusia >60 tahun berjumlah 29 orang (26,9%). Berdasarkan jenis kelamin, sampel dengan jenis kelamin laki-laki berjumlah 60 orang (55,6%), sementara sampel dengan jenis kelamin perempuan berjumlah 48 orang (44,4%).

Pada penelitian ini terdapat 4 komorbid yang diderita oleh pasien antara lain *diabetes mellitus*, *hipertensi*, gagal ginjal, dan penyakit jantung. Pasien yang memiliki riwayat *diabetes mellitus* berjumlah 28 orang (41,7%) dan *hipertensi* sebanyak 24 orang (25,9%). Selain itu, terdapat pula pasien penderita gagal ginjal berjumlah 3 orang (3,7%), penderita penyakit jantung berjumlah 11 orang (11,1%). Secara umum sampel pasien yang memiliki komorbid berjumlah 66 orang (61,1%) dan yang tidak memiliki komorbid berjumlah 42 orang (38,9%).

Berdasarkan klasifikasi derajat penyakit, sampel yang dikategorikan sebagai kasus COVID-19 yang sedang berjumlah 75 orang (69,4%), sementara 33 sampel lainnya memiliki kasus COVID-19 yang tergolong berat (30,6%). Hasil pemeriksaan CRP tiap sampel pada rekam medik menunjukkan bahwa terdapat 3 orang (2,8%) yang ditemukan dalam pemeriksaan memiliki kadar CRP <10 mg/L, dan kebanyakan sampel memiliki rentang kadar CRP 10,1 - 50 mg/L dengan jumlah sebanyak 49 orang (45,4%), sementara kelompok sampel dengan kadar CRP 50,1 – 100 mg/L berjumlah 31 orang (38,7%), dan kadar CRP > 100 mg/L berjumlah 25 orang (23,1%).

Pada penelitian ini didapatkan nilai rata-rata (mean) kadar CRP 63,4 mg/L. Hasil tabulasi silang kelompok data variabel kadar CRP dan derajat penyakit COVID-19 menunjukkan bahwa dari 108 sampel yang diteliti terdapat 22 sampel dengan derajat penyakit yang sedang (46,8%) dan 25 sampel dengan derajat penyakit yang berat (53,2%) memiliki kadar CRP > 63,4 mg/L, sementara 53 sampel dengan derajat penyakit sedang (86,9%) dan 8 sampel dengan derajat penyakit yang berat (13,1%) memiliki kadar CRP < 63,4 mg/L. Uji statistik menunjukkan nilai *p value* = 0,000.

Hasil tabulasi silang kelompok data variabel kadar CRP dan riwayat penyakit penyerta (*komorbid*) menunjukkan bahwa dari 66 sampel dengan *komorbid* dan 42 sampel lainnya yang tidak memiliki *komorbid*, terdapat 32 sampel yang memiliki *komorbid* (52,5%) dan 29 sampel tanpa *komorbid* (47,5%) memiliki kadar CRP < 63,4 mg/L, sementara 34 sampel yang memiliki *komorbid* (72,3%) dan 13 sampel tanpa *komorbid* (27,7%) memiliki kadar CRP > 63,4 mg/L. Uji statistik menunjukkan nilai *p value* = 0,057.

PEMBAHASAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus ini termasuk dalam kelompok *beta-coronavirus* dan memiliki kemiripan secara *genetik* dengan virus SARS-CoV-1. Struktur

dari virus ini berupa selubung atau *envelope* (E), *glikoprotein spike* (S), dan protein *membran* (M). Virus menginfeksi sel *host* melalui ikatan *glikoprotein spike* dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) (20,21).

Berdasarkan derajat penyakit atau kasus, COVID-19 dikelompokkan menjadi kasus *asimtomatik*, ringan, sedang, berat, dan kritis. Kasus *asimtomatik* adalah kasus pasien yang tidak bergejala. Kasus ringan adalah pasien bergejala ISPA tanda adanya tanda pneumonia atau *hipoksia*. Kasus sedang adalah pasien dengan tanda klinis *pneumonia* (demam, batuk, sesak) dan $SpO_2 \geq 93$ pada udara ruangan. Kasus berat adalah Pasien dengan tanda klinis *pneumonia* disertai laju pernapasan $< 30x$ /menit, distres pernapasan, atau $SpO_2 < 93$ pada udara ruangan. Kasus kritis adalah pasien yang mengalami komplikasi COVID-19 (ARDS, sepsis, syok sepsis) (22).

Penelitian ini dilakukan di RSUD Inche Abdul Moeis menggunakan 108 kasus terkonfirmasi COVID-19 periode Januari – Maret 2021 dari data rekam medik untuk dianalisis. Berdasarkan karakteristik sampel yang telah digambarkan, Sebagian besar pasien yang terdiagnosa COVID-19 memiliki jenis kelamin laki-laki (55,6%) dan berumur 41-60 tahun (50,9%). *Diabetes mellitus* (25,9%) adalah riwayat penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 pada penelitian ini dan sebagian besar kasus juga dikategorikan sebagai kasus dengan derajat penyakit yang sedang (69,4%).

Karakteristik sampel pada penelitian ini memiliki kesamaan dengan berbagai penelitian sebelumnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jean (2021) mengenai gambaran faktor risiko pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit, pasien COVID-19 yang dirawat sebagian besar berusia ≥ 65 tahun atau 45-64 tahun, jenis kelamin laki-laki, dan memiliki riwayat penyakit penyerta seperti *diabetes*, *obesitas*, *hipertensi*, penyakit *ginjal kronik*, dan *asma* (23).

Seluruh data mengenai kadar CRP pada penelitian ini diketahui dari rekam medik pasien. Kadar CRP yang diteliti merupakan hasil dari pemeriksaan laboratorium pertama yang dilakukan pada waktu awal pasien dirawat inap. Sulit untuk mendapatkan data serial pada rekam medik mengenai kadar CRP pasien yang dirawat inap sehingga pada penelitian ini tidak dapat ditentukan pola peningkatan atau penurunan kadar CRP tiap pasien selama fase perjalanan penyakit.

Pada analisis bivariat, uji *chi-square* antara variabel kadar CRP dan derajat penyakit COVID-19 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar CRP dan derajat penyakit pasien COVID-19. Hal ini membuktikan bahwa semakin tinggi kadar CRP pasien COVID-19 yang ditemukan, maka semakin berat derajat penyakit yang kemungkinan diderita oleh pasien tersebut, sehingga terdapat hubungan yang erat antara kadar CRP dengan derajat penyakit pasien COVID-19.

Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ulandari (2020). Pada penelitian tersebut dikumpulkan sampel pasien COVID-19 sebanyak 90 orang. Terdapat 17 sampel yang terdiagnosa sebagai kasus COVID-19 yang sedang sedangkan 73 sampel lainnya termasuk sebagai kasus berat dan didapatkan rata-rata kadar CRP 8,9 mg/L dari jumlah keseluruhan sampel. Kadar CRP $> 8,9$

mg/L sangat mempengaruhi derajat penyakit pasien COVID-19 dengan nilai p value 0,000 (<0,005) (24).

C-Reactive Protein (CRP) adalah jenis protein yang diproduksi oleh *hepatosit* sebagai respon terhadap peningkatan kadar *sitokin proinflamatorik*, terutama *sitokin interleukin-6* (IL- 6) (25). Konsentrasi CRP dalam serum akan meningkat dengan cepat dalam waktu 6-8 jam, mencapai puncaknya dalam 48 jam dan memiliki waktu paruh 19 jam. Konsentrasi CRP akan kembali normal apabila peradangan telah berhenti atau pasien dalam proses pemulihan (26).

Pada beberapa kasus COVID-19 dapat terjadi suatu kondisi yang dinamakan badai *sitokin*. Badai *sitokin* merupakan keadaan terjadinya produksi *sitokin* IL-6 dan *sitokin inflamatorik* lainnya yang tidak terkendali akibat kerja sistem imun yang hiperaktif sehingga merangsang hepatosit untuk memproduksi CRP dalam jumlah yang banyak dan pada akhirnya dapat merusak jaringan paru (16,17). Kadar CRP kemudian akan meningkat sebagai respon apabila terjadi kerusakan jaringan, infeksi, dan *inflamasi* pada jaringan paru maupun organ lainnya. 25 Oleh karena itu, pemeriksaan CRP dapat digunakan sebagai acuan dalam memprediksi derajat penyakit pasien COVID-19.

Uji *chi-square* antara variabel kadar CRP dan riwayat penyakit penyerta menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dan riwayat penyakit penyerta dari pasien COVID-19. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Fachri (2022) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat penyakit *komorbid* dan kadar CRP pada pasien COVID-19 (27).

C-reactive protein adalah jenis protein *reaktan* yang dikenal sebagai *biomarker* dari *inflamasi* akut. Banyak studi yang mengemukakan bahwa konsentrasi CRP juga dapat dipengaruhi oleh proses *inflamasi* yang *kronik*. Terdapat berbagai macam penyebab dari meningkatnya kadar CRP yang mencakup kondisi penyakit akut dan *kronik*, *infeksius* maupun *non-infeksius*. Peningkatan konsentrasi CRP yang signifikan sebagian besar lebih dihubungkan pada kejadian penyakit *infeksius*. Riwayat penyakit penyerta pada pasien COVID-19 termasuk dalam penyakit *non-infeksius*, dan hanya melibatkan proses *inflamasi* yang ringan sehingga tidak mempengaruhi kadar CRP pada penelitian ini (28).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dan derajat penyakit pasien COVID-19. Semakin tinggi kadar CRP menandakan kemungkinan derajat penyakit COVID-19 yang semakin berat. Saran yang dapat diberikan untuk penelitian lain mengenai hubungan kadar CRP dan derajat penyakit yaitu diharapkan menggunakan data primer dalam penelitian agar hasil penelitian lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu, H., Stratton, C. W., & Tang, Y. W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 401–402.

- <https://doi.org/10.1002/jmv>.
- Burki, T. K. (2020). Coronavirus in China. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(3), 238. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30056-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30056-4)
 - Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, 91(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
 - World Health Organization. (2020) Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic: Weekly Epidemiological and Operational Update. Diakses pada 23 Oktober 2021 melalui <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
 - Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Infeksi Emerging : COVID-19. Diakses pada 23 Oktober 2021 melalui <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
 - Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 - Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 - Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H., & Karimzadeh, I. (2020). Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future microbiology*, 15, 1287–1305. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0110>
 - Singhal, T. (2020). Review on COVID19 disease so far. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(April), 281–286.
 - Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., ... Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 45(1), 1–20. <https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2020.01.01>
 - Yang, M., Chen, X., & Xu, Y. (2020). A retrospective study of the C-Reactive protein to lymphocyte ratio and disease severity in 108 patients with early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Medical Science Monitor*, 26, 1–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.926393>
 - Wang, G., Wu, C., Zhang, Q., Wu, F., Yu, B., Lv, J., Li, Y., Li, T., Zhang, S., Wu, C., Wu, G., & Zhong, Y. (2020). C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), 1–5. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa153>
 - Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 0(0), 389–399. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
 - Kazemi, E., Soldoozi Nejat, R., Ashkan, F., & Sheibani, H. (2021). The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00420-3>
 - Fazal, M. (2021). C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 53(3), 201–207. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2021.53.3.201>

16. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
17. Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X., & Wei, H. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 7(6), 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
18. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 1–14. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
19. Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez- Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
20. Santos, I. de A., Grosche, V. R., Bergamini, F. R. G., Sabino-Silva, R., & Jardim, A. C. G. (2020). Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Frontiers in Microbiology*, 11(August). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01818>
21. Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, S1684- 1182(20)30082-7. Advanceonline publication. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
22. Burhan E, Agus Dwi Susanto, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. (2020). *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3*. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI
23. Ko, J. Y., Danielson, M. L., Town, M., Derado, G., Greenlund, K. J., Kirley, P. D., Alden, N. B., Yousey-Hindes, K., Anderson, E. J., Ryan, P. A., Kim, S., Lynfield, R., Torres, S. M., Barney, G. R., Bennett, N. M., Sutton, M., Talbot, H. K., Hill, M., Hall, A. J., ... George, A. (2021). Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clinical Infectious Diseases*, 72(11), E695–E703. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>
24. Ulandari, I. G. A. P. P., & Widyaningsih, P. D. (2021). C-reactive protein as the marker of COVID-19 severity at Sanjiwani general hospital, Gianyar, Bali in 2020. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 9(3), 676. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20210864>
25. Binnie, A., Lage, J., & Dos Santos, C. C. (2019). How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? In *Evidence-Based Practice of Critical Care* (third edit). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-64068-8.00055-9>
26. Ali, N. (2020). Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2409–2411. <https://doi.org/10.1002/jmv.26097>
27. Fachri, M., Hatta, M., Widowati, E., Akaputra, R., Dwiyanti, R., Syukri, A., Junita, A. R., Febrianti, A., & Primaguna, M. R. (2022). Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. *Annals of Medicine and Surgery*, 103553. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103553>
28. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, et al. C Reactive Protein. [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>