

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

###### a. Definisi

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah penyakit infeksi disebabkan oleh virus 2019-nCoV yang dikembangkan terminologi baru menjadi SARS-CoV-2 (Cennimo, 2021; Singhal, 2020).

###### b. Virologi

Virus SARS-CoV-2 diklasifikasikan dalam *2b group beta-coronavirus* dan memiliki kesamaan *genetic sequence* sebesar 70% dengan generasi terdahulu, SARS-CoV. Virus SARS-CoV-2 sebagai virus *single-stranded RNA* serta memiliki empat protein struktural meliputi *spike (S)*, *envelope (E)*, *membrane (M)*, dan *nucleocapsid (N)*. Virus tersebut dapat melakukan *receptor binding* dimediasi oleh protein S terutama sub-unit S<sub>1</sub> pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* dan S<sub>2</sub> untuk fusi membran serta memiliki kemampuan lebih kuat dibandingkan SARS-CoV-1 dalam melakukan ikatan pada reseptor dan efisiensi saat menyerang sel inang. Peningkatan tingkat infektivitas diperankan oleh mutasi D614G berupa perubahan protein S varian D614 menjadi G614. Invasi virus SARS-CoV-2 difasilitasi *Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2)* yang dalam jumlah besar diekspresikan di sel epitel bronkial dan kelenjar prostat. Permukaan kornea, hepar, jantung, dan saluran pencernaan merupakan tempat TMPRSS2 diekspresikan dalam jumlah sedikit dengan potensi menjadi jalan masuk serta berkontribusi untuk

penyebaran infektivitas virus secara ekstrapulmonal (Cennimo, 2020; Cevik *et al*, 2020; Thunders *et al*, 2020).

c. Patofisiologi

Tahap pertama berupa asimtomatik, terjadi penempelan dan replikasi virus SARS-CoV-2 terhirup pada sel epitel mukosa hidung. Swab hidung memiliki akurasi cukup tinggi dalam mendeteksi virus. Virus berlanjut mengikat reseptor ACE2 pada saluran konduksi. Fase asimtomatik termasuk sebagai masa infeksius atau berpotensi menyebarkan virus kepada lingkungan sekitar. Ikatan antara antigen virus terhadap reseptor menstimulasi respons sistem imunitas bawaan. Respons mediator pada saluran pernapasan atas atau konduksi terhadap virus berjenis RNA tersebut merupakan tahap kedua dalam proses terjadi infeksi. Migrasi virus menuju saluran pernapasan bawah atau respiratorius merupakan keberlanjutan proses infeksi pada tahap ketiga. Individu terinfeksi pada fase ini berpotensi mengalami infeksi progresif, berupa kemampuan virus mencapai dan merusak sel alveolar terutama tipe II serta membentuk membran fibrin berhialin dengan *multinucleated giant cells*. Invasi virus melalui ACE2 menstimulasi respons badai sitokin berupa pelepasan IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IFN- $\beta$ , CXCL-10, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, dan MIP-1 $\alpha$ . Sel inang mengalami apoptosis akibat virulensi virus dan berlanjut pada kehilangan fungsi sel pneumosit tipe I dan II. Hal tersebut berdampak pada kerusakan alveolar secara difus dan berisiko menginisiasi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Mason, 2020; Parasher, 2020).

Sitokin proinflamasi IL-6 menginduksi hepar menghasilkan substansi prokoagulan serta pembentukan trombin terlebih endogen antikoagulan dapat disupresi oleh mediator TNF- $\alpha$  dan IL-1 sehingga menginisiasi hiperkoagulabilitas dan fibrinolisis

terganggu. *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) memanjang disertai peningkatan antibodi antifosfolipid. Limfositopenia dapat terjadi akibat peran badai sitokin dan inflamasi sistemik berlebihan. Edema interstisial dan alveolar dapat terjadi oleh peningkatan permeabilitas kapiler akibat inflamasi pada saluran pernapasan. Gangguan endotel dan sel alveolar menyebabkan eksudasi cairan seluler serta pembentukan membran hialin. Virus dapat ditemukan di sel glomerulus, epitel tubulus, dan podocytes pada renal. Hipoperfusi renal dan proteinuria diperankan oleh badai sitokin. Gejala neurologis seperti pusing, sakit kepala, anosmia, dysgeusia, kelemahan otot rangka, *acute necrotizing encephalopathy*, *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, dan gangguan kesadaran merupakan manifestasi akibat inflamasi serta edema pada sistem saraf pusat. Hiperkoagulabilitas serta kerusakan endotel memiliki risiko terjadi stroke iskemik atau perdarahan otak dengan manifestasi seperti agitasi dan kejang. Hiperglikemia, tromboemboli, aritmia, rash eritematosa, dan petechiae merupakan klinis pada COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 tahap lanjut dapat menurunkan fungsi hepar akibat kerusakan hepatoseluler. Akumulasi lipid, deplesi *adenosine triphosphate*, iskemia, dan hipoksia menyebabkan kematian hepatosit dengan menghambat *cell survival signal transduction*. Konjungtivitis, nyeri abdomen, diare, penurunan nafsu makan, dan mual hingga muntah merupakan gejala dari infeksi SARS-CoV-2 akibat reseptor ACE2 yang diekspresikan di permukaan kornea dan saluran pencernaan terutama bagian bawah. Disfungsi respons seperti *multisystem inflammatory syndrome* dan penyakit autoimun dapat diinisiasi pada hiperaktivasi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NFkB) oleh *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) akibat

amplifikasi IL-6 dalam infeksi SARS-CoV-2 (Jain, 2020; Levi *et al*, 2020; Sarkesh *et al*, 2020; Tsai *et al*, 2021).

#### d. Definisi Kasus

Kasus suspek, *probable*, konfirmasi, dan kontak erat merupakan klasifikasi operasional pada COVID-19.

##### 1) Suspek, minimal satu kriteria terpenuhi:

###### a) Minimal satu kriteria klinis dan epidemiologis terpenuhi.

Klinis:

① Batuk dan demam  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

② Terdapat  $\geq 3$  dari penurunan kesadaran, batuk, demam, sesak napas, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, mual dan muntah, myalgia, sakit kepala, kelelahan, diare, atau perubahan status mental.

Kriteria epidemiologis berupa riwayat berpergian ke tempat risiko transmisi tinggi atau bekerja sebagai tenaga medis maupun non medis di fasilitas pelayanan kesehatan dalam 14 hari terakhir.

###### b) Tes diagnostik dengan rapid antigen SARS-CoV-2 menunjukkan hasil positif namun asimtomatik dan tidak memenuhi kriteria epidemiologis.

###### c) Terdapat gejala dan tanda yang menunjukkan suatu Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) berat.

##### 2) *Probable*, minimal satu kriteria terpenuhi:

###### a) Kriteria klinis terpenuhi dan terdapat riwayat kontak erat terhadap kasus *probable* atau terkonfirmasi COVID-19.

###### b) Gejala anosmia atau ageusia.

###### c) Gambaran radiologi mengarah ke COVID-19 pada kasus suspek.

d) Kasus meninggal akibat distress pernapasan pada dewasa dan terdapat riwayat kontak erat terhadap kasus *probable* atau terkonfirmasi COVID-19.

3) Terkonfirmasi:

a) Hasil positif pada *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) seperti metode RT-PCR.

b) Hasil pada rapid antigen SARS-CoV-2 positif serta kriteria kasus suspek atau *probable* terpenuhi.

c) Hasil pada rapid antigen SARS-CoV-2 positif, asimtomatik, dan terdapat riwayat kontak erat terhadap kasus *probable* atau terkonfirmasi COVID-19.

4) Kontak Erat

Terdapat riwayat kontak erat seperti bertatap muka secara berdekatan, sentuhan fisik, dan perawatan langsung terhadap kasus *probable* atau terkonfirmasi COVID-19 (PDPI *et al*, 2020; WHO, 2020).

e. Derajat Keparahan

Tingkat keparahan COVID-19 diklasifikasikan menjadi lima berupa pasien asimtomatik, ringan, sedang, berat, dan kritis.

1) Asimtomatik

2) Ringan

Terdapat gejala namun tanpa bukti klinis pneumonia maupun hipoksia.

3) Sedang

Gejala klinis pneumonia berupa batuk, demam, sesak napas, dan frekuensi napas cepat didapatkan dengan  $SpO_2 \geq 93\%$  pada udara ruangan.

4) Berat

Terdapat gejala batuk, demam, sesak napas, frekuensi napas cepat dan tanda klinis pneumonia berat berupa salah satu

dari frekuensi napas > 30x/menit, SpO<sub>2</sub> < 93% terhadap suhu ruangan, atau ditemukan distress pernapasan berat.

5) Kritis

Terjadi sepsis dan syok sepsis dengan ARDS. Diagnosis COVID-19 ARDS dapat ditegakkan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan memenuhi kriteria Berlin untuk diagnosis ARDS berupa gagal napas akut hipoksemia yang bukan disebabkan oleh kegagalan jantung, gejala pernapasan semakin memburuk dalam 1 minggu, dan gambaran radiologi opasitas bilateral bukan suatu efusi, kolaps paru, atau nodul. Peningkatan kadar *C-Reactive Protein* umum ditemukan pada pasien COVID-19 ARDS yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif (Gibson *et al*, 2020; PDPI *et al*, 2020).

f. Pemeriksaan Penunjang

1) *Molecular Assays*

a) *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*

Pemeriksaan RT-PCR sebagai metode NAAT dengan sensitivitas tinggi dalam penegakan diagnosis COVID-19. Sampel RT-PCR berupa swab dari saluran pernapasan atas seperti nasofaring, nasal mid-turbinate, dan nasal anterior. Metode tersebut memiliki kemampuan untuk memperkuat dan memperbanyak jumlah material genetik virus. *Reverse transcriptase* oleh *RNA-dependent DNA polymerase* berperan dalam mengonversi genom RNA menjadi DNA serta membentuk *DNA copy* (cDNA) spesifik yang diamplifikasi selama beberapa siklus hingga terdeteksi sinyal fluoresen.

b) *Isothermal Nucleic Acid Amplification*

Strategi amplifikasi dengan suhu konstan dalam melakukan siklus. Metode tersebut dapat berupa *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR Based Assays)*, *Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP)*, *Rolling Circle Amplification (RCA)*, dan *Transcription-Mediated Amplification (TMA)*.

c) *Nucleic Acid Hybridization using Microarray*

d) *Amplicon-Based Metagenomic Sequencing* (Carter *et al*, 2020; CDC, 2021; Mustafa, 2021).

## 2) *Serological and Immunological Assays*

Serum dan plasma darah dianalisis dalam pendeteksian antibodi anti-SARS-CoV-2 dengan metode seperti *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, *Lateral Flow Immunoassay*, *Luminescent Immunoassay*, dan *Neutralization Assay*. *Biosensor Test* dan *Rapid Antigen Test* merupakan tes serologi melalui pendeteksian antigen virus. *Rapid Antigen Test* merupakan uji antibodi monoklonal dalam mendeteksi antigen berupa protein *nucleocapsid (N)* dari SARS-CoV-2 yang diekspresikan secara tidak normal oleh sel terinfeksi (Azer, 2020; Carter *et al*, 2020).

## 3) Pemeriksaan Laboratorium Klinik

Indikasi terinfeksi COVID-19 dapat dilakukan penunjang seperti pemeriksaan darah lengkap, kadar *lactate dehydrogenase*, *C-Reactive protein*, *creatine kinase-MB*, *creatine kinase-MM*, *aspartate amino-transferase*, *alanine amino-transferase*, dan *D-dimer* (Parasher, 2020).

## 4) Pemeriksaan Radiologi

Pada rontgen thorax menggunakan *X-ray* didapatkan opasitas bilateral dan multifokal disertai gambaran efusi. Multifokal bilateral, konsolidasi *ground-glass opacity*, *halo*

*sign*, distribusi perifer tidak merata, dominan pada lobus inferior, gambaran efusi, kalsifikasi, dan kavitas merupakan penemuan berharga untuk mengindikasikan infeksi COVID-19 menggunakan modalitas *High-Resolution CT* (HRCT) (Parasher, 2020).

g. Tatalaksana

**Tabel 2.1.** Rencana Pemeriksaan Penunjang dan Terapi (PDPI *et al*, 2020).

Klasifikasi	Pemeriksaan	Farmakoterapi	Tatalaksana Penunjang
<i>Mild</i>	PCR dan DPL.	Favipiravir atau Oseltamivir.	Terapi O <sub>2</sub> arus rendah.
<i>Moderate</i>	PCR, DPL, AGD, GDS, D-Dimer, Ferritin, Foto X-Ray Thorax, SGOT, SGPT, Ureum, Kreatinin, IL-6, Troponin, dan bila diperlukan NT proBNP serta CT Scan.	Favipiravir atau Remdesivir.	MSCs, plasma konvalesen, dan terapi O <sub>2</sub> arus sedang hingga tinggi noninvasif seperti HFNC.
<i>Severe</i>	PCR, DPL, AGD, GDS, D-Dimer, Ferritin, SGOT, SGPT, Ureum, Kreatinin, IL-6, Troponin, CT Scan, dan bila diperlukan NT proBNP serta CK-CKMB.	Favipiravir atau Remdesivir.	MSCs, plasma konvalesen, IVIg, ventilator, dan HFNC.
<i>Critical</i>	PCR, DPL, AGD, GDS, D-Dimer, Ferritin, SGOT, SGPT, Ureum, Kreatinin, IL-6, Troponin, CT Scan, dan bila diperlukan NT-proBNP serta CK-MB.	Favipiravir atau Remdesivir.	MSCs, IVIg, dan ECMO.



Keterangan: AGD, analisis gas darah; CK-MB, creatine kinase isoenzyme MB; DPL, darah perifer lengkap; ECMO, extra corporeal membrane oxygenation; GDS, gula darah sewaktu; HFNC, high flow nasal cannula; IL-6, interleukin-6; IVIg, intravenous immunoglobulin; MSCs, mesenchymal stem cell; NT-proBNP, n-terminal pro-brain natriuretic peptide; PCR, polymerase chain reaction; SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamic pyruvic transaminase

Favipiravir dan remdesivir merupakan agen antiviral dengan mekanisme aksi sebagai *RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)* inhibitor serta oseltamivir berupa *neuraminidase* inhibitor. Pada derajat sedang hingga kritis direkomendasikan pemberian antiinflamasi berupa kortikosteroid dan antiinterleukin-6. Tocilizumab merupakan sediaan *recombinant humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody*. Vitamin C, vitamin D, dan vitamin E dapat diberikan pada semua derajat keparahan sebagai suplemen. *Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)* diindikasikan pada pasien kritis dengan  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$  mmHg dan  $\text{PaCO}_2 > 80$  mmHg disertai  $\text{pH} < 7.2$  selama minimal 6 jam serta dikontraindikasikan dalam kondisi *immunocompromised*, usia  $\geq 65$  tahun, *Body Mass Index (BMI) \geq 40*, dan *Clinical Frailty Scale* kategori  $\geq 3$  (Halboub *et al*, 2020; PDPI *et al*, 2020).

#### h. Infeksi Berulang

Pasien dinyatakan sembuh dari COVID-19 dapat memberikan hasil RT-PCR positif kembali akibat sisa partikel virus berpindah dari saluran pernapasan bawah ke bagian atas melalui mekanisme batuk. Penemuan kasus infeksi berulang telah dilaporkan di belahan dunia. Hongkong menyatakan kasus seseorang mengalami infeksi berulang setelah dikonfirmasi SARS-CoV-2 RT-PCR dengan hasil positif untuk kedua kali setelah dinyatakan 2 kali hasil negatif pada infeksi pertama. Amerika Serikat mengonfirmasi 2 kasus telah mengalami episode infeksi

kedua COVID-19 dengan gejala lebih berat dibandingkan saat infeksi pertama. Ketiga kasus tersebut memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan strain virus dari SARS-CoV-2 pada episode infeksi pertama dan kedua. Terdapat 31 kasus infeksi berulang COVID-19 terhitung pada Januari 2021. Penderita COVID-19 dengan kondisi immunosupresi memiliki peluang lebih untuk terjadi infeksi berulang akibat kurang optimal dalam aktivasi respons imun dimediasi sel T dan memori saat infeksi pertama (Cennimo, 2021; Stokel, 2021; Tao *et al*, 2020).

#### i. Komplikasi

Inflamasi, aktivasi platelet, hiperkoagulabilitas, disfungsi endotel, aliran darah stasis, hipoksia, dan imobilisasi otot merupakan faktor berperan dalam mengarah pada komplikasi. Dampak psikologis dapat berupa *Post-Traumatic Stress Disorder* dan *Alzheimer's Disease*. Dampak badai sitokin dalam infeksi COVID-19 berisiko membawa kepada komplikasi umum terjadi seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome*, *Acute Respiratory Failure*, *Pulmonary Embolism*, *Acute Liver Injury*, *Acute Kidney Injury*, *Meningoencephalitis*, *Disseminated Intravascular Coagulation*, *Venous Thromboembolism*, *Acute Pericarditis*, *Acute Myocardial Injury*, *Left Ventricular Dysfunction* dan sepsis. Pada sedikit kasus ditemukan dengan komplikasi *neurological*, *Multisystem Inflammatory Syndrome*, *Autoimmune Hemolytic Anemia*, *Rhabdomyolysis*, *Aspergillosis*, dan *Pancreatitis* (Azer, 2020; Jain, 2020; Parasher, 2020; Tsai *et al*, 2021).

## 2. C-Reactive Protein (CRP)

### a. Definisi

*C-Reactive Protein* (CRP) merupakan protein fase akut sebagai marker dalam proses kerusakan jaringan, inflamasi, dan perjalanan suatu penyakit. Protein tersebut termasuk famili

pentraxin serta terlibat dalam proses konjugasi dan induksi penghancuran patogen melalui sistem komplemen (Srikantiah, 2016).

b. Pembentukan

Pembentukan CRP oleh hepatosit diinduksi oleh IL-6 dan IL-1 secara sinergis serta berbanding terbalik dengan penambahan IL-4. Sitokin TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , dan IL-11 pada sel Kupffer dapat menjadi pengaruh sekresi CRP. Sel saraf, sel kupffer, limfosit, sel endotel, sel otot polos serta makrofag pada plak dan lesi aterosklerosis, sel otot polos arteri coronaria, sel epitel saluran pernapasan, makrofag alveolar, adiposit, dan ginjal merupakan tempat produksi CRP dalam konsentrasi terbatas. Protein famili pentraxin tersebut dapat disekresikan oleh monosit pada pembuluh darah perifer ketika sel *mononuclear* tidak terbentuk secara sempurna. *C-Reactive Protein* disintesis dalam bentuk *homopentameric protein* berupa *native CRP* (nCRP) dan dapat terpisah irreversibel menjadi *monomeric CRP* (mCRP) pada lokasi inflamasi sebagai respons suatu infeksi (Sproston, 2018; Srikantiah, 2016).

Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP. Penyebab mayor dapat berupa infeksi bakteri (*pyelonephritis*, *pelvic infections*, meningitis, dan *endocarditis*), komplikasi hipersensitivitas (*rheumatic fever* dan *erythema nodosum*), *inflammatory disease* (*rheumatoid arthritis*, *juvenile chronic arthritis*, *ankylosing spondylitis*, *psoriatic arthritis*, *systemic vasculitis*, *polymyalgia rheumatica*, *Reiter's disease*, *Crohn's disease*, dan *familial Mediterranean fever*), transplantasi ginjal, kanker (*lymphoma* dan *sarcoma*), nekrosis (infark miokard, *tumor embolisation*, pankreatitis akut), serta trauma (luka bakar maupun fraktur). Sedangkan *graft versus host disease*, *inflammatory*

*disease* (*systemic lupus erythematosus*, *systemic sclerosis*, *dermatomyositis*, *ulcerative colitis*, dan *Sjogren's syndrome*) serta leukemia merupakan penyebab minor dari peningkatan kadar CRP. Selain itu, kondisi depresi dapat menunjukkan peningkatan kadar CRP akibat proses peradangan yang terjadi dengan keberadaan sitokin proinflamasi seperti IL-6 (Landry *et al*, 2017; Osimo *et al*, 2019; Reeves, 2007).

c. Mekanisme Aksi

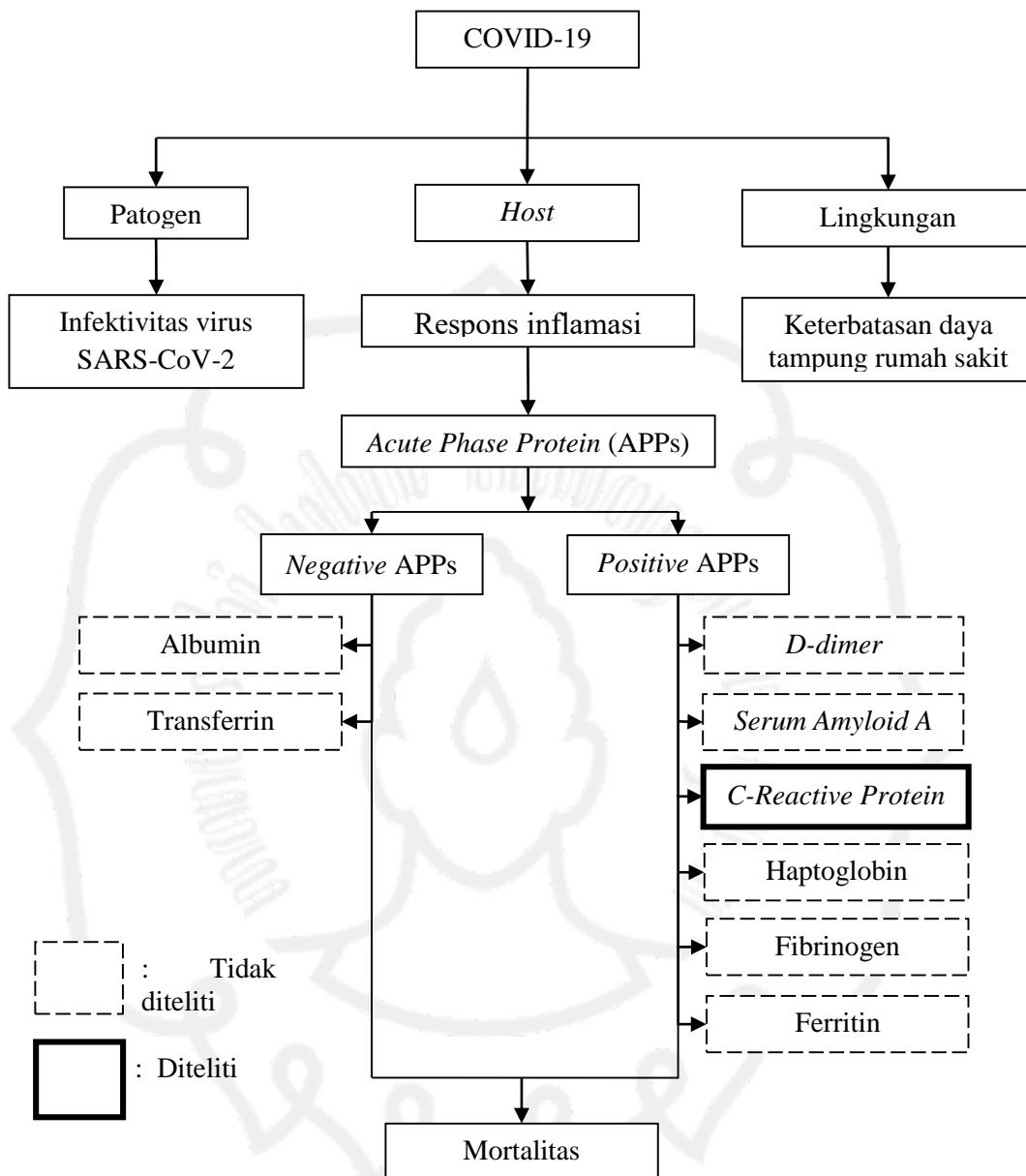
Inflamasi menyebabkan CRP disekresi dan berikatan dengan enzim famili *serine protease* berupa *C3 convertase* untuk mencegah kerusakan membran sel. *C-Reactive Protein* (CRP) memiliki macam konformasi berupa *native pentameric CRP* dan *monomeric CRP*. Sel endotel diinduksi mCRP untuk memproduksi MCP-1, IL-8, ICAM-1, dan VCAM-1 serta menghambat ekspresi *endothelial nitric oxide synthase* dengan dampak pada peningkatan viskositas darah dan agregasi platelet. *C-Reactive Protein* mengaktivasi makrofag untuk menyekresi *tissue factor* sebagai prokoagulan dengan risiko menginisiasi *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan trombosis serta peningkatan aktivitas *proatherogenic* akibat ikatan CRP pada *phosphorylcholine* dari *Oxidized Low Density Lipoprotein* (OxLDL) terlebih terbentuk *foam cells* dikarenakan peningkatan *uptake* LDL. Peran CRP pada neutrofil dalam inhibisi *caspase-3* akibat aktivasi *low-affinity immunoglobulin G immune complex receptor FcγRIII* (CD16) oleh stimulasi *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) dapat menyebabkan penurunan apoptosis disertai peluang terjadi adhesi pada sel endotel melalui peningkatan ekspresi CD11b atau CD18. Fibrosis jaringan dapat terbentuk akibat aktivasi *transforming growth factor-β* (TGF-β) oleh CRP melalui

mekanisme *TGF- $\beta$ 1-dependent* dan *TGF- $\beta$ 1-independent* (Luan, 2018; Sonawane, 2017).

d. Pemeriksaan Laboratorium *High Sensitivity-C Reactive Protein*

Pengukuran melalui metode *enzyme-linked immunosorbent assays*, *immunoturbidimetry*, dan *antibody-based nephelometric assays* dapat mendeteksi kadar terendah CRP pada 5 mg/L serta dikembangkan hs-CRP yang memiliki sensitivitas hingga konsentrasi 0,15 mg/L. Pemeriksaan hs-CRP menggunakan spesimen berupa serum, plasma lithium heparin, dan plasma K2EDTA dengan volume optimal 100  $\mu$ L pada *sample cup* atau 2 mL *microtube*. Sampel dapat stabil selama 11 hari penyimpanan dengan suhu 15-25°C. Spesimen diinkubasi bersama *Tris buffer* dilanjutkan penambahan partikel latex yang dilapisi antibodi anti-CRP. Partikel latex membentuk kompleks imun pada sirkulasi CRP dan meningkatkan absorbansi cahaya yang terbaca sebagai konsentrasi CRP. Peningkatan kadar pada pemeriksaan hs-CRP tidak mengindikasikan secara spesifik dan diperlukan kesesuaian terhadap riwayat medis (CDC, 2018; WHO, 2014).

## B. Kerangka Pemikiran



**Gambar 2.1.** Kerangka Pemikiran

## C. Hipotesis

Terdapat hubungan kadar *high-sensitivity C-Reactive Protein* dengan mortalitas penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.