

SKRIPSI

**ANALISIS KORELASI JUMLAH EOSINOFIL DAN
C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DENGAN KADAR
PROKALSTONIN PADA PASIEN COVID-19 DI
RUANG *INTENSIVE CARE UNIT***



ANGELIKA TIARA THIMADRINA

04011281924077

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

SKRIPSI

**ANALISIS KORELASI JUMLAH EOSINOFIL DAN
C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DENGAN KADAR
PROKALSTONIN PADA PASIEN COVID-19 DI
RUANG *INTENSIVE CARE UNIT***

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



ANGELIKA TIARA THIMADRINA

04011281924077

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Analisis Korelasi Jumlah Eosinofil dan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien COVID-19 di Ruang *Intensive Care Unit*

Oleh:

Angelika Tiara Thimadrina
04011281924077

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 28 Desember 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Agustina Br. Haloho Sp.An, KIC, M.Kes
NIP. 196808072008012017

Pembimbing II

dr. Nurmala Dewi Maharani, Sp.An
NIP. 198605182019022001

Penguji I

Dr. dr. Rose Mafiana, Sp.An, KNA, KAO, MARS
NIP. 196411151995032001

Penguji II

dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes
NIP. 197210121999031005

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran



Dr.dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Kes
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Skripsi ini dengan judul “Analisis Korelasi Jumlah Eosinofil dan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien COVID-19 di Ruang *Intensive Care Unit*” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal Desember 2022.


Palembang, 28 Desember 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Agustina Br. Haloho Sp.An, KIC, M.Kes

NIP. 196808072008012017


.....

Pembimbing II

dr. Nurmala Dewi Maharani, Sp.An

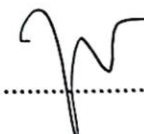
NIP. 198605182019022001


.....

Penguji I

Dr. dr. Rose Mafiana, Sp.An, KNA, KAO, MARS

NIP. 196411151995032001


.....

Penguji II

dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes

NIP. 197210121999031005


.....

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Erfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Kes

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Angelika Tiara Thimadrina

NIM : 04011281924077

Judul : Analisis Korelasi Jumlah Eosinofil dan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien COVID-19 di Ruang Intensive Care Unit

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 19 Desember 2022



Angelika Tiara Thimadrina

ABSTRAK

ANALISIS KORELASI JUMLAH EOSINOFIL DAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN KADAR PROKALSITONIN PADA PASIEN COVID-19 DI RUANG INTENSIVE CARE UNIT

(Angelika Tiara Thimadrina, 19 Desember 2022, 75 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang pertama kali muncul di Wuhan, Cina. Infeksi coronavirus yang tidak terkontrol menyebabkan lebih banyak infiltrasi makrofag dan menyebabkan badai sitokin sistemik serta disfungsi mikrosirkulasi sehingga akhirnya menyebabkan sepsis. Identifikasi dini pada sepsis berguna untuk identifikasi awal, prognosis dan panduan dalam mengambil keputusan terapi hal ini akan dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien sepsis. Efektivitas penggunaan pengujian prokalsitonin perlu dipertimbangkan karena membutuhkan biaya tambahan dan hanya bisa dilakukan oleh beberapa laboratorium klinik. Eosinofil dan CRP juga merupakan biomarker sepsis yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sehingga dibutuhkan penelitian untuk mengetahui alternatif pemeriksaan yang lebih hemat, cepat dan akurat.

Metode : Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Data penelitian yang digunakan adalah data rekam medis 42 pasien COVID-19 di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang ruang *Intensive Care Unit* pada periode Januari – Desember 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi sedang antara eosinofil dengan prokalsitonin ($p=0,002$) dengan koefisien korelasi $-0,465$. Pada *C-Reactive Protein* (CRP) dengan prokalsitonin memiliki korelasi sedang ($p=0,007$) dengan nilai koefisien korelasi $0,408$.

Kesimpulan : Korelasi eosinofil dan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan prokalsitonin didapatkan korelasi yang baik dapat digunakan untuk menjadi alternatif biomarker sepsis pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki fasilitas pemeriksaan kadar prokalsitonin

Kata kunci : eosinofil, *C-Reactive Protein* (CRP), prokalsitonin, COVID-19, sepsis.

ABSTRACT

THE CORRELATION OF EOSINOPHIL NUMBER AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP) WITH PROCALCITONIN IN COVID-19 PATIENTS OF THE INTENSIVE CARE UNIT ROOM

Introduction : COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 which first appeared in Wuhan, China. Uncontrolled coronavirus infection causes more macrophage infiltration and can cause systemic cytokine storm with microcirculatory dysfunction which eventually leads to sepsis. Early identification of sepsis is useful for early prognosis and guidance in making therapeutic decisions, this will reduce mortality in septic patients. The effectiveness of using the PCT test needs to be considered because it requires additional costs and can only be performed by a few clinical laboratories. Eosinophils and CRP are also biomarkers of sepsis that can be used to diagnose sepsis, therefore more researches are needed to find alternative examinations that are more economical, fast and accurate.

Method : This research uses a type of observational analytic research with a cross-sectional study design. The research data used was medical record data for 42 COVID-19 patients at dr. Mohammad Hoesin Palembang Intensive Care Unit room in the period January - December 2022 who met the inclusion criteria and did not meet the exclusion criteria

Result : The results showed that there was a moderate correlation between eosinophils and procalcitonin ($p=0.002$) with a correlation coefficient of -0.465 . C-Reactive Protein (CRP) with procalcitonin has a moderate correlation ($p=0.007$) with a correlation coefficient of 0.408 .

Conclusion : The correlation of eosinophils and C-Reactive Protein (CRP) with procalcitonin obtained a good correlation that can be used as an alternative biomarker for sepsis in health facilities that do not have procalcitonin level testing facilities

Keywords : eosinophil, C-Reactive Protein (CRP), procalcitonin, COVID-19, sepsis

RINGKASAN

ANALISIS KORELASI JUMLAH EOSINOFIL DAN *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DENGAN KADAR PROKALSIKALITONIN PADA PASIEN COVID-19 DI RUANG *INTENSIVE CARE UNIT*

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 19 Desember 2022

Angelika Tiara Thimadrina; Dibimbing oleh dr. Agustina Br. Haloho Sp.An.,
M.Kes dan dr. Nurmala Dewi Maharani, Sp.An

The Correlation of Eosinophil Number and C-Reactive Protein (CRP) with Procalcitonin in Covid-19 Patients of The Intensive Care Unit Room

xv + 59 halaman + 5 tabel

Infeksi coronavirus yang tidak terkontrol menyebabkan lebih banyak infiltrasi makrofag dan menyebabkan badai sitokin sistemik serta disfungsi mikrosirkulasi sehingga akhirnya menyebabkan sepsis. Eosinofil, CRP dan prokalsitonin adalah biomarker sepsis yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sepsis. Namun, efektivitas penggunaan pengujian prokalsitonin perlu dipertimbangkan karena membutuhkan biaya tambahan dan hanya bisa dilakukan oleh beberapa laboratorium klinik. Eosinofil dan C-Reactive Protein (CRP) juga merupakan biomarker sepsis yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sehingga dibutuhkan penelitian untuk mengetahui alternatif pemeriksaan yang lebih hemat, cepat dan akurat.

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Data penelitian yang digunakan adalah data rekam medis 42 pasien COVID-19 di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang ruang *Intensive Care Unit* pada periode Januari – Desember 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Teknik pengumpulan data menggunakan *total sampling*, data yang telah terkumpul akan diolah menggunakan spss dan disajikan dalam bentuk tabel, grafik dan narasi untuk menginterpretasikannya.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi sedang antara eosinofil dengan prokalsitonin ($p=0,002$) dan koefisien korelasi -0.465 . Pada *C-Reactive Protein* (CRP) dengan prokalsitonin memiliki korelasi sedang ($p=0.007$) dan nilai koefisien korelasi $0,408$. Hal ini menunjukkan korelasi yang baik serta dapat digunakan untuk menjadi alternatif biomarker sepsis pada fasilitas kesehatan yang tidak memiliki fasilitas pemeriksaan kadar prokalsitonin.

Kata kunci : eosinofil, *C-Reactive Protein* (CRP), prokalsitonin, COVID-19, sepsis.

SUMMARY

THE CORRELATION OF EOSINOPHIL NUMBER AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP) WITH PROCALCITONIN IN COVID-19 PATIENTS OF THE INTENSIVE CARE UNIT ROOM

Scientific Paper in the form of Skripsi, 19 December 2022

Angelika Tiara Thimadrina; Dibimbing oleh dr. Agustina Br. Haloho Sp.An.,
M.Kes dan dr. Nurmala Dewi Maharani, Sp.An

Analisis Korelasi Jumlah Eosinofil dan *C-Reactive Protein* (CRP) Dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien Covid-19 di Ruang *Intensive Care Unit*

xv + 59 pages, 5 tables

Uncontrolled coronavirus infection can cause more macrophage infiltration and systemic cytokine storm with microcirculatory dysfunction which eventually lead to sepsis. Eosinophils, CRP and procalcitonin are sepsis biomarkers that can be used to establish the diagnosis of sepsis. However, the effectiveness of using the procalcitonin test needs to be considered because it requires additional costs and can only be performed by a few clinical laboratories. Eosinophils and C-Reactive Protein (CRP) are also sepsis biomarkers that can be used to diagnose sepsis, so more researches is needed to find out alternative tests that are more economical, fast and accurate.

This research uses a type of observational analytic research with a cross-sectional study design. The research data used was medical record data for 42 COVID-19 patients at dr. Mohammad Hoesin Palembang Intensive Care Unit room in the period January - December 2022 who met the inclusion criteria and did not meet the exclusion criteria. The data collection technique uses total sampling, the data that has been collected will be processed using SPSS and presented in the form of tables, graphs and narratives to interpret it.

The results showed that there was a moderate correlation between eosinophils and procalcitonin ($p=0.002$) and a correlation coefficient of -0.465 . C-Reactive Protein (CRP) with procalcitonin has a moderate correlation ($p=0.007$) and a correlation coefficient of 0.408 . This shows a good correlation and can be used as an alternative biomarker for sepsis in health facilities that do not have procalcitonin level testing facilities.

Keywords : eosinophil, C-Reactive Protein (CRP), procalcitonin, COVID-19, sepsis

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena rahmat dan berkat-Nya saya bisa menyelesaikan skripsi dengan judul “Analisis Korelasi Kadar Prokalsitonin dan Jumlah Eosinofil Pada Pasien Covid-19 di Ruang *Intensive Care Unit*”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran (S.Ked) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan karya tulis skripsi ini tidak mungkin terselesaikan tanpa adanya bantuan, dukungan, nasihat, bimbingan, serta semangat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih dengan sepuh hati kepada:

1. Keluarga besar penulis khususnya mama yang setiap saat selalu memberi dukungan, motivasi, dan bantuan kepada saya selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
2. dr. Agustina Br. Haloho, Sp.An(K), M.Kes. selaku dosen pembimbing 1 dan dr. Nurmala Dewi Maharani, SpAn selaku dosen pembimbing 2 yang menerima penulis sebagai mahasiswa bimbingan dan menyediakan waktunya untuk membimbing, memberi masukan, arahan serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Para sahabat saya, Meita, Riza, Afkar, Irfan, Bintang, Irene, Nurin, yang telah memberi banyak dukungan materil dan moril selama penyusunan skripsi dan selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
4. Kepada seluruh orang yang telah mendukung baik materi dan moral khususnya Manahan Crisman Tampubolon di setiap proses penulisan skripsi ini.
5. Staf dosen dan pegawai Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah mengajari dan memberikan

ilmu kedokteran kepada penulis selama berkuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Saya menyadari bahwa sebagai manusia, saya tidak lepas dari kekurangan dan kekhilafan, baik disengaja maupun tidak disengaja. Saya sadar bahwa skripsi ini memiliki kekurangan dan jauh dari kata sempurna dikarenakan keterbatasan dalam ilmu dan pengetahuan saya. Maka dari itu, saya menerima segala macam bentuk kritik dan saran dengan tujuan untuk menyempurnakan skripsi ini. Semoga skripsi ini akan bermanfaat bagi semua pihak.

Palembang, 19 Desember 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
RINGKASAN	vi
SUMMARY	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
1.4.3 Manfaat Pendidikan	5
1.5 Hipotesis	5

BAB II	TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1	COVID-19.....	6
2.1.1	Definisi.....	6
2.1.2	Epidemiologi.....	6
2.1.3	Patogenesis.....	8
2.1.4	Manifestasi klinis	10
2.1.5	Diagnosis.....	11
2.2	Sepsis	12
2.2.1	Definisi.....	12
2.2.2	Etiologi.....	13
2.2.3	Epidemiologi.....	14
2.2.4	Diagnosis.....	15
2.3	Hubungan patogenesis sepsis dengan COVID-19	16
2.4	Prokalsitonin	18
2.4.1	Biosintesis prokalsitonin	18
2.4.2	Peran prokalsitonin dalam diagnostik	20
2.5	Eosinofil.....	20
2.5.1	Biosintesis eosinofil	20
2.5.2	Peran eosinofil dalam diagnostik	21
2.6	<i>C-Reactive Protein</i>	22
2.6.1	Biosintesis <i>C-Reactive Protein</i>	22
2.6.2	Peran <i>C-Reactive Protein</i> dalam diagnostik.....	23
2.7	Kerangka Teori	24
2.8	Kerangka Konsep.....	25
BAB III	metode penelitian	26
3.1	Jenis Penelitian.....	26
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.3	Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1	Populasi.....	26
3.3.2	Sampel.....	26
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
3.4	Variabel Penelitian.....	27

3.5	Definisi Operasional	28
3.6	Pengumpulan Data	30
3.7	Pengolahan dan Analisis Data	30
3.7.1	Pengolahan Data.....	30
3.7.2	Analisis Data	30
3.8	Alur Kerja Penelitian	31
3.9	Jadwal Kegiatan	31
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1	Hasil Penelitian	32
4.1.1	Analisis Univariat.....	32
4.1.2	Analisis Bivariat.....	34
4.2	Pembahasan.....	35
4.2.1	Karakteristik Pasien	35
4.2.2	Korelasi Eosinofil dengan Prokalsitonin pada Pasien COVID-19..	36
4.2.3	Korelasi C-Reactive Protein dengan Prokalsitonin pada Pasien COVID-19.....	37
4.2.4	Keterbatasan Penelitian	38
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
5.1	Kesimpulan	39
5.2	Saran	40
	DAFTAR PUSTAKA	41
	LAMPIRAN.....	48
	RIWAYAT HIDUP	55

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tabel Penelitian Skor SOFA.....	16
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	33
Tabel 4.2 Skor SOFA pada Pasien COVID-19.....	33
Tabel 4.3 Biomarker Sepsis	34
Tabel 4.4 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Eosinofil Dan C-Reactiv Protein Dengan Kadar Prokalsitonin	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Distribusi letak geografi kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia pada tanggal 6 hingga 12 Juli 2022.	7
Gambar 2.2. Gambar jumlah kenaikan kasus konfirmasi positif COVID-19 di Indonesia perminggu selama 4 hingga 10 Juli 2022.....	8
Gambar 2.3 Siklus hidup SARS-CoV-2.	10
Gambar 2.4 Kriteria Klinis Identifikasi Pasien Sepsis.....	15
Gambar 2.5 Badai sitokin dan organ yang terkena pada sepsis COVID-19.....	18
Gambar 2.6 Biosintesis prokalsitonin.	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengolahan dan Analisis Data	16
Lampiran 2. Sertifikat Etik.....	52
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	53
Lampiran 4. Persetujuan Sidang Skripsi	54
Lampiran 5. Turnitin	55
Lampiran 6. Manuskrip Artikel.....	56

DAFTAR SINGKATAN

ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene-Related Peptid</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease-2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scanning</i>
ECP	: <i>Eosinophil Cationic Protein</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ERGIC	: <i>Endoplasmic Reticulum–Golgi Intermediate Compartment</i>
ICU	: <i>Intensve Care Unit</i>
NSP	: <i>Non Structure Protein</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
qSOFA	: <i>quick Sequential Organ Failure Assesment</i>
RBD	: <i>Reseptor Binding Domain</i>
RNA	: <i>Ribonukleat Acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assesment</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pandemi yang bermula pada Desember 2019 disebabkan oleh *coronavirus* dan lebih dikenal dengan nama *Corona Virus Disease-2019* (COVID-19). *Coronavirus* termasuk dalam famili *Coronaviridae* yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan. COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang pertama kali muncul di Wuhan, Hubei, Cina dengan penyebaran melalui cara batuk ataupun bersin dengan bentuk *aerosol*. COVID-19 menyebar dengan pesat di Cina dan 213 wilayah di seluruh dunia termasuk di Indonesia.¹⁻⁴ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat pada tanggal 27 Juni 2022 sebanyak 6.086.212 orang terkonfirmasi positif dan 156.731 orang yang meninggal. Data COVID-19 di Sumatera Selatan pada tanggal 27 Juni 2022 sebanyak 80.585 orang yang terkonfirmasi positif dan 3.345 orang yang meninggal dunia.

COVID-19 umumnya memiliki gejala awal umum yaitu demam, menggigil, batuk, malaise, mialgia, dan sakit kepala sedangkan gejala yang kurang umum yaitu diare, muntal dan mual. Setiap pasien positif memiliki gejala yang sangat bervariasi karena dipengaruhi oleh sistem imunitas tubuh setiap pasien. Pada derajat gejala berat meliputi demam, batuk, sesak, napas cepat ditambah salah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan atau SpO₂ $< 93\%$ pada udara ruangan dan gejala kritis meliputi pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik.⁵ Infeksi *coronavirus* yang tidak terkontrol menyebabkan lebih banyak infiltrasi makrofag dan memperburuk cedera paru-paru dan menyerang ke organ lain menyebabkan badai sitokin sistemik dan disfungsi mikrosirkulasi dan akhirnya menyebabkan sepsis.^{6,7}

Sepsis menyebabkan jutaan kematian per tahun dan penyebab paling sering masuk ke *Intensive Care Unit* (ICU). Perkiraan insiden sepsis yang dirawat di ICU adalah 58 per 100.000 orang per tahun dan sebanyak 41,9% meninggal sebelum keluar dari rumah sakit. Pandemi COVID-19 membuat lonjakan pasien yang

membutuhkan ruang perawatan intensif sangat besar. Pada penelitian sebelumnya di ICU COVID RS Mohammad Hoesin Palembang terdapat 63,4% pasien meninggal dengan skor SOFA $\geq 5,5$ dan memiliki resiko mortalitas sebesar 2,45 kali lebih besar daripada pasien kritis COVID-19 di ICU dengan skor SOFA $< 5,5$. Skor SOFA terdiri dari 6 penilaian, setiap penilaian akan dinilai dari skor 0-4.⁸ Identifikasi dini pada sepsis dengan biomarker sepsis diharapkan dapat membantu menegakkan diagnosis. Idealnya, biomarker sepsis harus akurat, cepat, dan murah karena digunakan sebagai identifikasi awal, prognosis dan panduan dalam mengambil keputusan terapi.⁹⁻¹¹

Prokalsitonin merupakan *gold standard* untuk biomarker sepsis. Prokalsitonin (PCT) telah banyak digunakan untuk mendiagnosis sepsis. Prokalsitonin merupakan prekursor hormon kalsitonin yang diproduksi sel C di kelenjar tiroid pada orang sehat biasanya menunjukkan kadar PCT serum yang sangat rendah ($< 0,02 \text{ ng/mL}$). PCT adalah protein yang sangat stabil *in vitro* dan *in vivo*, dengan waktu paruh sekitar 20-24 jam. PCT yang meningkat dikaitkan dengan kematian dan COVID-19 yang parah. Pada penelitian sebelumnya analisis SROC menunjukkan nilai diagnostik PCT serum 0,5 mg/L untuk hasil pada COVID-19 dengan sensitivitas 88%, spesifisitas 68%. Namun, efektivitas penggunaan pengujian PCT perlu dipertimbangkan karena membutuhkan biaya tambahan dan hanya bisa dilakukan oleh beberapa laboratorium klinik.¹¹⁻¹³

Eosinopenia dapat menjadi alternatif dalam diagnosis klinis untuk sepsis sebagai biomarker yang sederhana, mudah, cepat dan murah. Eosinopenia atau penurunan jumlah eosinofil merupakan respon terhadap infeksi akut. Eosinofil adalah satu bagian yang diperiksa pada pemeriksaan hematologi lengkap yang terdiri dari 1-3% leukosit atau $50-300 \text{ sel/mm}^3$ merupakan bagian dari jaringan imun dan inflamasi saat terjadi eosinopenia jumlah eosinofil $< 1\%$ dari total leukosit. Pada studi sebelumnya melaporkan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan sekitar 82% kasus berat menunjukkan tanda eosinopenia. Kelayakan dari eosinopenia dalam diagnosis sepsis pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam mendiagnosis sepsis dan signifikan pada COVID-19. Jumlah penurunan eosinofil

atau eosinopenia <50 sel/mm³ menunjukkan sensitivitas 81%, spesifisitas 65%, untuk memprediksi sepsis pada orang dewasa.¹⁴⁻¹⁸

CRP adalah reaktan fase akut non-spesifik yang diinduksi oleh IL-6 di hati. Secara klinis, digunakan sebagai biomarker untuk berbagai kondisi inflamasi dan infeksi. Nilai CRP berkorelasi langsung dengan tingkat peradangan dan keparahan penyakit. Oleh karena itu, biomarker CRP penting dalam diagnosis dan menilai tingkat keparahan penyakit menular. Pada orang dewasa yang sehat nilai normal dari CRP adalah kurang dari 0,3 mg/dL. Penelitian oleh Ali, dkk menekankan bahwa setiap kenaikan nilai CRP risiko infeksi COVID-19 akan semakin parah dan ditemukan 10 kali lebih tinggi pada pasien yang meninggal karena COVID-19 dibandingkan mereka yang selamat. Pada kasus COVID-19 yang parah, adanya peningkatan CRP dapat memprediksi kebutuhan perawatan ICU, namun peningkatan CRP tersebut masih kurang dapat memprediksi mortalitas pasien. Penelitian oleh Ian Huang, dkk menganalisis SROC nilai diagnostik serum CRP 10 mg/L pada COVID-19 dengan sensitivitas 51% dan spesifisitas 88%.¹⁹⁻²¹

Eosinofil, CRP dan prokalsitonin adalah biomarker sepsis yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sepsis. Identifikasi dini pada sepsis berguna untuk identifikasi awal, prognosis dan panduan dalam mengambil keputusan terapi hal ini akan dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien sepsis. Prokalsitonin merupakan biomarker sepsis dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik dan telah dibuktikan beberapa penelitian. Namun, efektivitas penggunaan pengujian PCT perlu dipertimbangkan karena membutuhkan biaya tambahan dan hanya bisa dilakukan oleh beberapa laboratorium klinik. Eosinofil dan CRP juga merupakan biomarker sepsis yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis sehingga dibutuhkan penelitian untuk mengetahui alternatif pemeriksaan yang lebih hemat, cepat dan akurat dalam melakukan pemeriksaan biomarker sepsis. Peneliti tertarik melakukan penelitian dengan judul “Analisis Jumlah Eosinofil dan C-Reactive Protein (CRP) dengan Kadar Prokalsitonin Pada Pasien Covid-19 Di Ruang *Intensive Care Unit*”

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis korelasi kadar jumlah eosinofil dan CRP dengan kadar prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.
2. Mengetahui karakteristik pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.
3. Mengetahui skor SOFA pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.
4. Mengetahui jumlah eosinofil pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.
5. Mengetahui nilai CRP pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.
6. Mengetahui kadar prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini semoga dapat memberikan informasi mengenai korelasi jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19 dan dapat berguna bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada para tenaga medis khususnya dokter umum yang bekerja di puskesmas bahwa terdapat korelasi jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin sehingga

dapat menjadi alternatif pemeriksaan untuk diagnosis dini pada pasien COVID-19.

1.4.3 Manfaat Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan akademik dan dapat dijadikan acuan dan sumber bacaan tentang analisis korelasi jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19.

1.5 Hipotesis

H_0 : Tidak adanya korelasi yang signifikan antara jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.

H_1 : Terdapat korelasi yang signifikan antara korelasi jumlah eosinofil dan CRP dengan nilai prokalsitonin pada pasien COVID-19 di ICU COVID RSMH Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 30];13(2). Available from: [/pmc/articles/PMC7911532/](#)
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 2];1282:1. Available from: [/pmc/articles/PMC4369385/](#)
3. Gong S ran, Bao L lin. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Model Exp Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 2];1(2):125. Available from: [/pmc/articles/PMC6388065/](#)
4. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 2];14(8):523. Available from: [/pmc/articles/PMC7097822/](#)
5. Putri ND. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. 4th ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia;2022.
6. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 19];E219–34. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2021/03000/Surviving_Sepsis_Campaign_Guidelines_on_the.21.aspx
7. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 19];46(3):100742. Available from: [/pmc/articles/PMC7605852/](#)
8. Gulfisaputra, MP. Perbandingan Antara Skor Msofa Dan Sofa Sebagai Prediktor Mortalitas Pasien Kritis Covid-19. 2021
9. Lin Y, Rong J, Zhang Z. Silent existence of eosinopenia in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 30];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8142617/](#)
10. Davido B, Makhloufi S, Matt M, Calin R, Senard O, Perronne C, et al. Changes in eosinophil count during bacterial infection: revisiting an old marker to assess the efficacy of antimicrobial therapy. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 2];61:62–6. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971217301595/fulltext>
11. Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*

- [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 2];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8072745/](#)
12. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 3];49(5):935. Available from: [/pmc/articles/PMC8140571/](#)
 13. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 3];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6852730/](#)
 14. Lin Y, Rong J, Zhang Z. Silent existence of eosinopenia in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 2];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8142617/](#)
 15. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 25];93(4). Available from: [/pmc/articles/PMC7744910/](#)
 16. Wong JJM, Leong JY, Lee JH, Albani S, Yeo JG. Insights into the immunopathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 20];7(19):504–504. Available from: [/pmc/articles/PMC6828790/](#)
 17. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 14];26(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7795815/](#)
 18. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. 2010 1;25(4):570–5.
 19. Chandra HK, Fatoni AZ. Peranan C-Reactive Protein (CRP) pada Pasien Sepsis di Intensive Care Unit (ICU). *Journal of Anaesthesia and Pain* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 30];2(1):1–10. Available from: <https://jap.ub.ac.id/index.php/jap/article/view/38>
 20. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 30];65(5):237–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>

21. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 20];14. Available from: [/pmc/articles/PMC7336828/](#)
22. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 13];1282:1. Available from: [/pmc/articles/PMC4369385/](#)
23. Ren SY, Wang WB, Gao RD, Zhou AM. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 4];10(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8727245/](#)
24. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 15];24:91. Available from: [/pmc/articles/PMC7113610/](#)
25. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 15];11(4):245–68. Available from: [/pmc/articles/PMC7222554/](#)
26. Kwok KO, Huang Y, Tsoi MTF, Tang A, Wong SYS, Wei WI, et al. Epidemiology, clinical spectrum, viral kinetics and impact of COVID-19 in the Asia-Pacific region. *Respirology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 15];26(4):322. Available from: [/pmc/articles/PMC8207122/](#)
27. Situation reports [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/situation-reports>
28. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 15];97(1147):312–20. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/97/1147/312>
29. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A v., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 15];96(1142):753–8. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>
30. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 20];18(3):R116. Available from: [/pmc/articles/PMC4229882/](#)

31. al Duhailib Z, Farooqi M, Piticar J, Alhazzani W, Nair P. The role of eosinophils in sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review. *Canadian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 20];68(5):715. Available from: [/pmc/articles/PMC7833890/](#)
32. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 14];14(5):1. Available from: [/pmc/articles/PMC8095162/](#)
33. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 Infections. *Nat Mater* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 16];20(5):593. Available from: [/pmc/articles/PMC8264308/](#)
34. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 3];49(5):935. Available from: [/pmc/articles/PMC8140571/](#)
35. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 2];315(8):801. Available from: [/pmc/articles/PMC4968574/](#)
36. Koçak Tufan Z, Kayaaslan B, Mer M. COVID-19 and Sepsis. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 2];51(7):3301. Available from: [/pmc/articles/PMC8771020/](#)
37. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 18];9:2147. Available from: [/pmc/articles/PMC6170629/](#)
38. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 18];395(10235):1517. Available from: [/pmc/articles/PMC7164875/](#)
39. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2];46(8):1552. Available from: [/pmc/articles/PMC7381468/](#)
40. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 2];7:205031211983504. Available from: [/pmc/articles/PMC6429642/](#)
41. Beltrán-García J, Osca-Verdegál R, Pallardó F v., Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Sepsis and Coronavirus Disease 2019: Common Features and Anti-

- Inflammatory Therapeutic Approaches. *Crit Care Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2];48(12):1841–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7467034/](#)
42. Sweeney TE, Wong HR, Khatri P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 19];8(346):346ra91. Available from: [/pmc/articles/PMC5348917/](#)
 43. Sampson DL, Fox BA, Yager TD, Bhide S, Cermelli S, McHugh LC, et al. A Four-Biomarker Blood Signature Discriminates Systemic Inflammation Due to Viral Infection Versus Other Etiologies. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 19];7(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5460227/](#)
 44. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 19];5(1):36. Available from: [/pmc/articles/PMC3916381/](#)
 45. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 19];140(6):805–20. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867410000231/fulltext>
 46. Gu X, Zhou F, Wang Y, Fan G, Cao B. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 19];29(157):1–12. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/29/157/200038>
 47. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology* 2004 5:10 [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 19];5(10):987–95. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni1112>
 48. Katze MG, He Y, Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nature Reviews Immunology* 2002 2:9 [Internet]. 2002 [cited 2022 Jul 19];2(9):675–87. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri888>
 49. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 19];7(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6466719/](#)
 50. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 19];5(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5543591/](#)
 51. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Yataco AC. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 19];17(3):332. Available from: [/pmc/articles/PMC7053349/](#)

52. Lund PK, Goodman RH, Jacobs JW, Habener JF. Glucagon precursors identified by immunoprecipitation of products of cell-free translation of messenger RNA. *Diabetes*. 1980;29(7):583–6.
53. Mierzchała-Pasierb M, Lipinska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 19];51(4):299–305. Available from: <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>
54. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 19];28(4):977–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10809269/>
55. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 14];10(1):507. Available from: </pmc/articles/PMC8006950/>
56. Prokalsitonin - StatPearls - Rak Buku NCBI [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
57. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 25];146(1):1. Available from: </pmc/articles/PMC7194727/>
58. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 30];41(6):540. Available from: </pmc/articles/PMC8203437/>
59. Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 20];16(8):524–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396446/>
60. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh A, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* [Internet]. 2008 [cited 2022 Dec 23];12(2):R59. Available from: </pmc/articles/PMC2447615/>
61. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 3];14. Available from: </pmc/articles/PMC7336828/>
62. Izquierdo JL, Ancochea J, Soriano JB. Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission of Patients With COVID-19: Retrospective Study Using Machine Learning and Natural Language Processing. *J*

- Med Internet Res [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 14];22(10). Available from: [/pmc/articles/PMC7595750/](#)
63. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;76(2):428–55.
 64. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang XH, Lei Y, Xu C, et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 28];26(9):1242. Available from: [/pmc/articles/PMC7280135/](#)
 65. Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, Alarcón-De-la-Vega G, Alvarado-Arnez LE, Balderrama-Saavedra MA, et al. Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May 1;35.
 66. Ratna Hidayani W, Studi Kesehatan Masyarakat P, Respati Stik. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. *Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 14];4(2):120–34. Available from: <http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/jukmas/article/view/1015>
 67. Yunita Nugraheni A, Shintya M, Utami P, Saputro AY. Evaluasi Ketepatan Antibiotik pada Pasien Sepsis. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 14];18(2):194–207. Available from: <https://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/16635>
 68. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 14];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589865/>
 69. Hartono R, Yupono K, Satriasa YA, Fatoni AZ. Korelasi Kadar Prokalsitonin dan Jumlah Eosinofil pada Pasien Sepsis di Ruang Intensive Care Unit RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 14];12(1):16–22. Available from: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/janesti/article/view/25713>
 70. Geni L, Marisi Rotua Panjaitan L, Studi III Analisis Kesehatan PD, Kesehatan F, Mohammad Husni Thamrin U. Hubungan Kadar Procalcitonin (PCT) dengan C-Reactive Protein (Crp) Pada Pasien Infeksi Di Rumah Sakit Pluit. *Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 14];5(1):74–81. Available from: <http://journal.thamrin.ac.id/index.php/anakes/article/view/333>