

KORELASI KADAR C-REAKTIF PROTEIN DENGAN PERSENTASE EOSINOFIL PADA PASIEN COVID-19

Nurul Qomariah¹, Rohmi², Fihiruddin^{3*}, dan Nurul Inayati⁴

^{1,2,3,4} Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Mataram

E-mail: fihir.analis@yahoo.co.id

Abstrak

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan virus corona baru yang dikenal sebagai Covid-19. Pemeriksaan skrining seperti C-reaktif protein dapat dilakukan pada saat timbulnya gejala klinis. Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peradangan yang mengakibatkan meningkatnya kadar C-reaktif protein. Peradangan dapat diketahui dengan pemeriksaan hitung persentase eosinofil dimana sel ini berperan dalam sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya korelasi antara kadar C-reaktif protein dengan persentase eosinofil pada pasien Covid-19. Penelitian ini merupakan penelitian survey analitik menggunakan rancangan *survey cross sectional* dengan pendekatan observasi. Teknik pengambilan sampel adalah *accidental sampling*. Sebanyak 24 sampel dari penderita Covid-19 dilakukan pemeriksaan eosinofil dan kadar C-reaktif protein. Uji statistik hasil pemeriksaan dilakukan analisis bivariate dengan rumus korelasi Pearson. Hasil penelitian didapatkan rerata eosinofil yaitu 2,5% dan rerata kadar C-reaktif protein 13,56 mg/L. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p=0,037 < 0,05$ dan nilai $r= -0,428$ sehingga menunjukkan nilai yang signifikan dan korelasi antara persentase eosinofil dengan kadar C-reaktif protein. Terdapat korelasi antara penurunan persentase eosinofil dengan peningkatan kadar C-reaktif protein pada pasien Covid-19.

Kata kunci: C-reaktif protein, Covid-19, Eosinofil

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) adalah virus Corona baru yang diidentifikasi pertama kali di Wuhan, Cina. Penyakit ini menyebabkan infeksi paru dikenal dengan nama Covid-19. Virus ini memiliki 85% homologi dengan SARS-CoV, Spike (S) protein virus ini akan mengikat reseptor target yaitu *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) manusia terutama pada jaringan paru, jantung, dan ginjal. Covid-19 memiliki masa inkubasi lebih lama dan penularannya lebih tinggi dibandingkan SARS-COV (WHO, 2022); (Lam and Celcilia, 2021); (Montazersaheb *et al.*, 2022). Pandemi terjadi sangat cepat, terkonfirmasi lebih dari 663 juta kasus dengan lebih dari 6 juta kematian di seluruh dunia yang tercatat sampai Desember 2022 (WHO, 2022). Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat diseluruh wilayah Indonesia, sampai dengan Desember 2022 kasus Covid-19 yang terkonfirmasi sebanyak 6.719.815 orang dengan kasus kematian sebanyak 160.612 orang (Kemenkes RI, 2022).

Provinsi Nusa Tenggara Barat khususnya Kota Mataram dilaporkan 9.856 kasus terkonfirmasi dengan 282 kematian (Dikes NTB, 2022). Tingkat keparahan penyakit meningkat pada lansia dan penderita dengan komorbid (penyakit jantung, diabetes melitus, penyakit paru kronis, hipertensi, dan kanker) (Hairunisa & Amalia, 2020). Virus SARS-CoV-2 menyebar secara dominan melalui droplet respiratorik yang dihasilkan saat bersin atau batuk, dan dapat juga secara tidak langsung melalui objek atau permukaan yang terkontaminasi. Transmisi dapat terjadi dari pasien simptomatik maupun asimtomatik. Masa inkubasi Covid-19 sekitar 2-14 hari (rerata 5 hari). Pasien Covid-19 mengalami gejala utama demam, batuk, dan sesak napas. Gejala lain dapat berupa mialgia, anoreksia, malaise, nyeri menelan, mual/muntah, kongesti nasal, sakit kepala, dan diare. Pada kasus berat pasien dapat mengalami pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, syok sepsis, dan *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) (Willim, Ketaren and Supit, 2020).

Pemeriksaan skrining hematologi, rapid test, imunologi, serta pemeriksaan molekuler dilakukan untuk mengetahui infeksi pada seseorang yang tertular SARS-CoV-2 (Hadi, 2019). Pemeriksaan laboratorium yang lain seperti C-reaktif protein ini dapat dilakukan pada saat timbul gejala klinis. Hasil hitung limfosit yang rendah dengan hitung sel segmen neutrofil normal atau meningkat sehingga rasio neutrofil/limfosit (NLR) menjadi tinggi maka hasil tersebut mendukung kemungkinan adanya infeksi

SARS-CoV-2. Hal ini dapat menyebabkan kadar C-reaktif protein meningkat karena adanya peradangan (Mus *et al.*, 2021); Frater *et al.*, 2020). Peradangan juga dapat diketahui melalui pemeriksaan hitung jenis leukosit. Leukosit sendiri terdiri dari neutrofil, limfosit, monosit, basofil dan eosinofil. Eosinofil merupakan leukosit yang bersirkulasi dan menetap di jaringan yang memiliki efek proinflamasi yang kuat pada sejumlah penyakit. Eosinofil telah terbukti memiliki berbagai fungsi antara lain imunoregulasi dan aktivitas antivirus (Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, 2020). Selain efek proinflamasi, eosinofil memiliki peran pleotropik sebagai sel pengatur yang terlibat dalam kekebalan termasuk respon antivirus dan membentuk respon fisiologis yang beragam, seperti perkembangan organ dan metabolisme. Meskipun eosinofil biasanya dianggap sebagai sel darah, tetapi sering dijumpai diberbagai jaringan. Saluran pencernaan adalah jaringan utama yang ditempati dan jaringan paru-paru merupakan tempat populasi eosinofil pengatur (Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, 2020). Hasil penelitian yang dilakukan Guan *et al.*, 2020 mengatakan bahwa setelah virus masuk kedalam tubuh subset eosinofil dan limfosit menurun secara signifikan dan meningkat seiring dengan perjalanan penyakit. Penelitian ini bertujuan mengetahui mengenai korelasi kadar C-reaktif protein dengan persentase eosinofil pada pasien Covid-19 (Guan *et al.*, 2020).

METODE/EKSPERIMEN

Penelitian ini merupakan penelitian Survei Analitik dengan rancangan *Survey Cross Sectional* dengan pendekatan observasi atau pengumpulan data sekaligus pada suatu saat (*point time approach*). Etika kliren diperoleh dari komisi etik Poltekkes Mataram No:LB.01.03/6/1676/2021. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Accidental sampling*. Kategori sampel yang digunakan adalah pasien terkonfirmasi positif Covid-19 melalui pemeriksaan *Real Time Polymerase Chain Reaktif* (RT-PCR). Sebanyak 24 sampel positif Covid-19 diambil sampel darahnya kemudian dikelompokkan menjadi dua bagian untuk pemeriksaan eosinofil dan pemeriksaan C-RP. Pembacaan persentase jumlah eosinofil menggunakan hematology analyzer (Sysmex zs-800i Germany). Penentuan kadar C-Reaktif Protein dilakukan dengan alat automatic chemistry analyzer (Cobas c311 Roche Diagnostic GmbH Germany). Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis bivariat dengan rumus korelasi pearson. Korelasi pearson digunakan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara 2 variabel, yaitu variabel bebas dan variabel terikat yang berskala interval atau rasio (Safitri, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

C-reaktif protein (CRP) dan hitung jumlah sel limfosit dilakukan untuk mendeteksi terjadinya peradangan dan tingkat keparahan penderita Covid-19 pada kondisi tertentu. Pada kondisi yang normal persentase sel eosinofil berkisar pada 1-4%, sedangkan kadar c-reaktif protein dibawah 5 mg/L. Hasil pemeriksaan eosinofil dan kadar CRP penderita Covid-19 terlihat pada tabel 2, dimana karakteristik jenis kelamin dan usia pasien yang diperiksa terlihat pada tabel 1. Tabel 2 menunjukkan 6 sampel dengan persentase eosinofil rendah dengan kadar CRP tinggi, 1 sampel menunjukkan persentase eosinofil rendah dengan kadar CRP normal, 5 sampel menunjukkan persentase eosinofil tinggi dengan kadar CRP normal, 4 sampel menunjukkan persentase eosinofil normal dengan kadar CRP tinggi, dan 9 sampel menunjukkan hasil pemeriksaan eosinofil dan CRP normal.

Tabel 1. Perbandingan jumlah hasil pemeriksaan eosinofil dan CRP pasien Covid-19

Karakteristik pasien	Jumlah	Ket
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	13	simtomatik
- Perempuan	11	simtomatik
Usia		
- 20-30 tahun	5	simtomatik
- 31- 40 tahun	8	simtomatik
- \geq 41	11	simtomatik

Tabel 2. Data hasil pemeriksaan eosinofil dan C-reaktif protein pada pasien Covid-19

Sampel	Kode	Eosinofil (%)	Keterangan	Kadar CRP (mg/L)	Keterangan
1.	A	4.4	tinggi	4	normal
2.	B	2.8	normal	8	tinggi
3.	C	4.3	tinggi	4	normal
4.	D	3.5	normal	16	tinggi
5.	E	1.6	normal	4	normal
6.	F	0.6	rendah	16	tinggi
7.	G	0.4	rendah	4	normal
8.	H	1.3	normal	2	normal
9.	I	1.5	normal	2	normal
10.	J	2.5	normal	2	normal
11.	K	2.8	normal	2	normal
12.	L	8.3	tinggi	2	normal
13.	M	0.9	rendah	8	tinggi
14.	N	3.0	normal	2	normal
15.	O	4.5	tinggi	2	normal
16.	P	2.7	normal	0.8	normal
17.	Q	0.2	rendah	44	tinggi
18.	R	0.5	rendah	50.6	tinggi
19.	S	1.9	normal	1	normal
20.	T	1.0	normal	1.6	normal
21.	U	1.8	normal	60	tinggi
22.	V	7.4	tinggi	0.5	normal
23.	W	0.1	rendah	79.9	tinggi
24.	X	2.0	normal	11.4	tinggi
Rata-rata		2.5		13.65	

Tabel 3. Perbandingan jumlah hasil pemeriksaan eosinofil dan CRP pasien Covid-19

Kriteria	Eosinofil	C-Reaktif Protein
Rendah	6	-
Normal	13	15
Tinggi	5	9

Tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah sampel yang hasil pemeriksaan eosinofil dan CRP normal masing-masing adalah 13 orang dan 15 orang. Jumlah sampel yang menunjukkan hasil pemeriksaan yang tinggi adalah 5 orang (eosinofil) dan 9 orang (CRP). Hasil pemeriksaan yang rendah ditemukan pada 6 orang pasien untuk pemeriksaan eosinofil.

Pembahasan

Pemeriksaan chain reaktive protein (CRP) dan eosinofil merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat membantu dalam diagnosis dan monitoring tingkat keparahan pasien Covid-19. Masa inkubasi penderita COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan rentang antara satu sampai 14 hari. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain seperti batuk, demam dan sesak napas. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, Gagal ginjal dan kematian (Bedah, Chairlan and Sari, 2021); (Fazal, 2021). Meskipun pemeriksaan CRP dan eosinofil sama-sama digunakan untuk monitoring kejadian inflamasi yang sifatnya non spesifik, terdapat perbedaan dalam kedua parameter tersebut. CRP memiliki pengaruh sensitivitas yang tinggi dan keberadaannya muncul lebih cepat selama inflamasi (Aini, Nurmawan and Ustiawaty, 2020). Berdasarkan kondisi pasien COVID-19 yang sering mengalami inflamasi, maka pemeriksran CRP dan perbedaan jumlah sel leukosit sering dilakukan terhadap penderita Covid-19. Hasil Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang telah terkonfirmasi COVID-19, ditemukan bahwa protein CRP menunjukkan peningkatan persentase yang relatif signifikan dan diikuti oleh perubahan jumlah sel-sel leukosit termasuk eosinofil (Chen *et al.*, 2020). COVID-19 merupakan penyakit yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan dan dalam waktu yang singkat menjadi pandemi, termasuk di Indonesia dengan jumlah kasus yang sangat tinggi.

Pada penelitian ini didapatkan data sebanyak 24 sampel penderita Covid-19 yang mengalami perawatan di ruang isolasi RS Universitas Mataram. Data tersebut menunjukkan persentase eosinofil dan kadar C-reaktif protein bervariasi pada masing-masing pasien COVID-19. Nilai normal untuk C-

reaktif protein yaitu kurang dari 5 mg/L sedangkan persentase eosinofil dalam leukosit yaitu 1-4%. Hasil analisis data menggunakan korelasi pearson didapatkan nilai signifikan $p= 0,037 < 0,05$ dan korelasi person (r)= -0,428 sehingga data tersebut menunjukkan hasil yang signifikan dan terdapat korelasi antara peningkatan kadar CRP dengan penurunan jumlah eosinofil. Hasil uji menunjukkan bahwa persentase eosinofil berbanding terbalik dengan kadar C-reaktif protein pada pasien Covid-19. Berdasarkan penelitian ini didapatkan bahwa persentase eosinofil menurun dengan kadar C-reaktif protein yang meningkat pada awal perawatan setelah dinyatakan terinfeksi SARS-CoV-2, hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Wang *et al.*, 2020. Namun pada penelitian ini juga didapatkan hasil C-reaktif protein masih dalam kadar normal setelah terdiagnosis Covid-19, hal ini disebabkan oleh tingkat kekebalan tubuh yang baik sehingga dapat membatasi replikasi dan perkembangbiakan virus di dalam sel. Penelitian yang dilakukan oleh Sadeghi-Haddad *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa peningkatan kadar C-reaktif protein pada pasien COVID-19 bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan infeksi. Penurunan kualitas sistem imun akibat stress dan kegelisahan dapat meningkatkan resiko komplikasi pasien COVID-19 yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar C-reaktif protein secara signifikan (Alghamdi *et al.*, 2021). Persentase eosinofil yang rendah dengan meningkatnya kadar C-reaktif protein pada pasien Covid-19 dikaitkan dengan keparahan penyakit. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi tingkat keparahan pada pasien Covid-19 antara lain jenis kelamin, umur, penyakit bawaan atau komorbid (Anurag, Jha and Kumar, 2020); (Yang, Chen and Xu, 2020). Pasien dengan penyakit bawaan cenderung memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi. Pemeriksaan rutin hematologi dilakukan untuk mengetahui keparahan infeksi, salah satunya hitung jenis leukosit khususnya eosinofil. Eosinofil merupakan leukosit yang bersirkulasi dan menetap di jaringan.

Penelitian yang dilakukan oleh (Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, 2020) mengungkapkan bahwa eosinofil memiliki peran pleotropik sebagai sel pengatur yang terlibat dalam kekebalan termasuk respon antivirus dan membentuk respon fisiologis yang beragam, meskipun eosinofil biasanya dianggap sebagai sel darah, tetapi sering dijumpai diberbagai jaringan salah satunya pada jaringan paru-paru. Eosinopenia dapat dikaitkan dengan kerusakan pernapasan akut selama infeksi sindrom pernapasan akut parah. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dapat menyebabkan peradangan karena infeksi yang disebabkan, khususnya pada jaringan paru-paru. Akibatnya dapat meningkatkan kadar C-reaktif protein pada tubuh yang disebabkan oleh respon dari stimulus oleh sitokin proinflamasi yang berasal dari makrofag atau jaringan adiposa akibat peradangan (Ansar, W., & Ghosh, 2020). Penelitian oleh Wang, 2020 tentang kadar C-reaktif protein pada tahap awal Covid-19 mendapatkan hasil bahwa kadar yang tinggi dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Kadar C-reaktif protein berkorelasi dengan tingkat peradangan, dan tingkat konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan kondisi fisik. Kadar C-reaktif protein dapat mengaktifkan komplemen dan meningkatkan fagositosis, sehingga membersihkan mikroorganisme patogen yang menyerang tubuh (Wang *et al.*, 2020). Fakta-fakta ini membuat C-reaktif protein menjadi klinis yang penting sebagai penanda karena stabilitas, sensitivitas tinggi, reproduktifitas yang baik, dan presisi (Ansar, W., & Ghosh, 2020). Menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa pada pasien Covid-19 yang parah persentase eosinofil menurun secara signifikan dibandingkan dengan yang Covid-19 ringan. Penelitian lainnya juga oleh Liu *et al.*, 2020, dan Lindsley *et al.*, 2020 mendapatkan hasil yang sama yaitu terjadinya penurunan jumlah eosinofil pada pasien yang mengalami perawatan (Liu *et al.*, 2020);(Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Anurag *et al.*, 2020 didapatkan hasil bahwa eosinofil berkorelasi negatif dengan keparahan penyakit. usia yang lebih tua, jumlah total leukosit yang lebih tinggi, neutrofilia, limfopenia, eosinopenia, rasio neutrofil limfosit tinggi, dan rasio neutrofil monosit tinggi dikaitkan dengan Covid-19 yang parah. Kadar C-reaktif protein dan persentase eosinofil memiliki korelasi, namun bersifat negatif dimana persentase eosinofil berbanding terbalik dengan kadar C-reaktif protein. Pasien yang memiliki persentase eosinofil yang rendah dan kadar C-reaktif protein tinggi dapat menunjukan keparahan penyakit (Anurag, Jha and Kumar, 2020).

PENUTUP

Data hasil penelitian yang diperoleh menunjukkan bahwa rerata kadar C-reaktif protein dan persentase eosinofil pada pasien Covid 19 adalah 13,65 mg/L dan 2,5%. Berdasarkan hasil uji statistik disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara penurunan persentase eosinofil dengan peningkatan kadar C-reaktif protein pada penderita Covid-19.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada tehnsi Laboratorium Immunoserologi Jurusan Teknologi Laboartorium Medis, Poltekkes Kemenkes Mataram dan Laboratorium RS Universitas Mataram.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, A. A., Nurmawan, N. and Ustiawaty, J. (2020) 'Hubungan Antara Kadar Laju Endap Darah (LED) Dengan Kadar C-Reaktiv Protein (CRP) Pada Penderita Tuberkulosis (TBC) Di Wilayah Kerja Puskesmas Alas Barat', *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 7(1), p. 34. doi: 10.32807/jambs.v7i1.169.
- Alghamdi, B. S. *et al.* (2021) 'Relationship between public mental health and immune status during the covid-19 pandemic: Cross-sectional data from saudi arabia', *Risk Management and Healthcare Policy*, 14, pp. 1439–1447. doi: 10.2147/RMHP.S302144.
- Ansar, W., & Ghosh, S. (2020) *Clinical significance of C-reactive protein*. Singapore: Springer Nature.
- Anurag, A., Jha, P. K. and Kumar, A. (2020) 'Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd, 14(6), pp. 2099–2102. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.029.
- Bedah, S., Chairlan, C. and Sari, I. N. (2021) 'Respons C-Reactive Protein (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) Sebagai Petanda Inflamasi Pada Pasien Covid-19', *Anakes: Jurnal Ilmiah Analis Kesehatan*, 7(2), pp. 157–164. doi: 10.37012/anakes.v7i2.660.
- Chen, N. *et al.* (2020) 'Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 395(10223), pp. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Dikes NTB (2022) *Covid-19 Nusa Tenggara Barat. Pemerintah Provinsi Nusa Tenggara Barat*. Available at: <https://corona.ntbprov.go.id/>.
- Fazal, M. (2021) 'C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity', *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 53(3), pp. 201–207. doi: 10.15324/kjcls.2021.53.3.201.
- Frater, J. L. *et al.* (2020) 'COVID-19 and the clinical hematology laboratory', *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(S1), pp. 11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229.
- Guan, J. *et al.* (2020) 'Continuous tracking of COVID-19 patients' immune status', *International Immunopharmacology*. Elsevier, 89(September), p. 107034. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107034.
- Kemendes RI (2022) *Situasi Terkini perkembangan Novel Corovirus (Covid-19)*. Available at: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/document/situasi-terkiniperkembangan-covid-19-06-januari-2021/view>.
- Lam, M. and Celcilia, L. (2021) 'Kadar C-Reactive Protein, D-Dimer, Dan Laktat Dehidrogenase Sebagai Prediktor Luaran Covid-19 Pada Anak: Sebuah Kajian Sistematis', *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(2), pp. 95–110. doi: 10.53366/jimki.v9i2.446.

- Lindsley, A. W., Schwartz, J. T., & Rothenberg, M. E. (2020) 'Eosinophil responses during Covid-19 infections and coronavirus vaccination', *Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), pp. 1–7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194727/pdf/main.pdf>.
- Liu, F. *et al.* (2020) 'Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression', *International Journal of Infectious Diseases*, 95, pp. 183–191. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
- Montazersaheb, S. *et al.* (2022) 'COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions', *Virology Journal*. BioMed Central, 19(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
- Mus, R. *et al.* (2021) 'Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19', *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), p. 242. doi: 10.22146/jkesvo.58741.
- Safitri, W. R. (2016) 'Pearson correlation analysis in determining the relationship between the incidence of dengue hemorrhagic fever and population density in the city of Surabaya in 2021-2014', *Journal of Public Health*, 16, pp. 21–29. Available at: <https://journal.stikespemkabjombang.ac.id/index.php/jikep/article/view/23>.
- Wang, G. *et al.* (2020) 'C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation', *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), pp. 1–5. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
- WHO (2022) *Dasbor WHO coronavirus disease (Covid-19, World Health Organization*. Available at: <https://covid19.who.int/>.
- Willim, H. A., Ketaren, I. and Supit, A. I. (2020) 'Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular', *e-CliniC*, 8(2), pp. 237–245. doi: 10.35790/ecl.v8i2.30540.
- Yang, M., Chen, X. and 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, pp. 1–8. doi: 10.12659/MSM.926393.