

HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KOMORBID HIPERTENSI DENGAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RS SITI KHADIJAH SEPANJANG PERIODE 2021

George Hagi Nugraha¹, Yelvi Levani², Mohammad Perdana Airlangga³, Nurma Yulinasari⁴

1) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

2) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

3) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

4) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

Abstrak

Latar belakang : Coronavirus disease-19 (COVID-19) telah ditetapkan oleh WHO sebagai pandemi dunia dikarenakan penyebaran infeksi yang menyebar dengan cepat di berbagai belahan dunia. Virus ini menyebabkan berbagai infeksi saluran pernapasan pada manusia yang bervariasi mulai dari flu ringan hingga sindrom gangguan pernapasan berat. Banyak penelitian menyebutkan bahwa hipertensi merupakan komorbid umum pada pasien positif COVID-19. Hipertensi pada pasien COVID-19 diyakini dapat memperparah keadaan pasien dikarenakan terapi pasien positif COVID-19 dengan hipertensi lebih sulit dibanding pasien positif COVID-19 tanpa hipertensi. **Tujuan** : mengetahui hubungan antara derajat hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Cabang Sepanjang. **Metode** : Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Sampel dipilih dengan Teknik total sampling. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 86 orang dan sampel merupakan pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Siti Khodijah Muhammadiyah Cabang Sepanjang yang masuk dalam kriteria inklusi. Data dianalisis menggunakan uji rank spearman. **Hasil** : Berdasarkan hasil uji rank spearman hubungan derajat komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 didapatkan $p=0,268$ ($p>0,05$) dan koefisien korelasi rank spearman = 0.121. **Kesimpulan** : Tidak terdapat hubungan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, komorbid hipertensi, tingkat keparahan COVID-19

PENDAHULUAN

Coronavirus disease-19 (COVID-19) telah ditetapkan oleh WHO sebagai pandemi dunia dikarenakan penyebaran infeksi yang menyebar dengan cepat di berbagai belahan dunia. Virus ini menyebabkan berbagai infeksi saluran pernapasan pada manusia yang bervariasi mulai dari flu ringan hingga sindrom gangguan pernapasan berat. Penyakit yang disebabkan oleh coronavirus ini disebut juga *SARS-CoV-2* (Sahu, 2020; Umakanthan *et al.*, 2020; Levani, Prastya and Mawaddatunnadila, 2021).

Epidemi COVID-19 dimulai dari Kota Wuhan China menjelang akhir Desember 2019 dan sejak itu menyebar dengan cepat ke Thailand, Jepang, Korea Selatan,

Singapura dan Iran pada bulan-bulan awal yang diikuti penyebarannya ke seluruh dunia termasuk Spanyol, Italia, Amerika, Arab, dan Inggris (ElZowalaty and Järhult, 2020; F. Wu *et al.*, 2020; Sahu, 2020). WHO mengumumkan bahwa wabah COVID-19 adalah pandemi. Per-6 Mei 2020, wabah dan sporadis infeksi manusia tercatat 3.732.046 kasus terkonfirmasi dan 261.517 meninggal (Nuzzo *et al.*, 2022).

Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan tanggal 2 Maret 2020. Kasus ini meningkat seiring dengan berjalannya waktu. Tanggal 3 Februari 2021 kasus aktif di Indonesia mencapai 175.236 kasus. Percepatan peningkatan kasus COVID-19 terlihat pada pertengahan bulan November 2020 dan mulai meningkat tajam pada pertengahan Januari 2021. Peningkatan kasus COVID-19 yang signifikan tersebut diyakini terjadi karena tingginya mobilitas pada momen libur Natal 2020 dan tahun baru 2021. Kasus kematian meningkat seiring dengan peningkatan kasus aktif. Bahkan kasus kematian harian pernah mencapai rekor tertinggi pada tanggal 28 Januari 2021, yaitu sebesar 476 jiwa (Aditia, 2021; Suni, 2021).

Sebagian besar kematian diyakini terkait dengan adanya komorbiditas. Beberapa bukti laporan dapat disimpulkan bahwa adanya hubungan antara kondisi yang sudah ada sebelumnya dan COVID-19, seperti diabetes, hipertensi, dan kadar kolesterol (Zaki, Alashwal and Ibrahim, 2020). Banyak penelitian menyebutkan bahwa hipertensi merupakan komorbid umum pada pasien positif COVID-19 (Arif Gunawan, Kartika Prahastanti, Muhamad Reza Utama, 2020).

Berdasarkan data yang didapatkan dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 per tanggal 13 Oktober 2020, kasus terkonfirmasi sebanyak 1.488 pasien memiliki komorbid. Komorbid itu diantaranya hipertensi 50,5%, Diabetes Mellitus 34,5%, dan penyakit jantung 19,6%. Kasus pasien yang meninggal diketahui 13,2% dengan hipertensi, diabetes mellitus 11,6%, serta penyakit jantung 7,7% (Kemenkes RI, 2020). Dari data lapangan dan juga hasil penelitian sebelumnya yang memiliki beberapa pendapat, akhirnya peneliti ingin melakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 di RS Siti Khadijah Sepanjang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional study*. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengambil data sekunder dari periode Januari – Desember 2021 yang didapatkan dari data rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Siti Khadijah Sepanjang. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 86 dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

- Kriteria inklusi
 - Pasien rawat inap yang terdiagnosis COVID-19 pertama kali dengan RT-PCR di RS Siti Khadijah Sepanjang.

- Subjek penelitian merupakan pasien dewasa usia ≥ 18 tahun.
- Data medis lengkap (identitas, usia, tekanan darah (Hipertensi derajat 1 (140-159 mmHg / 90-99 mmHg) Hipertensi derajat 2 (160-179 mmHg / 100-109 mmHg) Hipertensi derajat 3 (≥ 180 mmHg / ≥ 110 mmHg)), suhu tubuh, saturasi O₂ (ringan: 95-100; sedang: ≥ 93 ; berat: < 93), dan kecepatan napas (ringan: 14-20x/menit; sedang: 16-29x/menit; berat: > 30 x/menit).
- Riwayat penyakit dahulu ditemukan hipertensi dari pemeriksaan maupun anamnesis.
- Pasien dengan data tekanan darah diambil pada rekam medis hari pertama ketika pasien datang.
- Kriteria eksklusi
 - Pasien COVID-19 yang tidak terkonfirmasi menggunakan RT-PCR.
 - Pasien terkonfirmasi COVID-19 namun datanya tidak lengkap (identitas, usia, tekanan darah pasien, saturasi O₂, kecepatan napas).
 - Pasien dengan riwayat diabetes mellitus tipe 2.
 - Pasien dengan riwayat penyakit ginjal.
 - Pasien dengan riwayat penyakit jantung
 - Pasien dengan kelainan kadar hormon (sindrom cushing, aldosteronisme, feokromositoma).
 - Pasien dengan masalah tiroid.
 - Pasien hamil.
 - Pasien yang sedang mengonsumsi obat yang menyebabkan hipertensi.

Pada analisis data menggunakan uji non-parametrik *spearman* dengan menghubungkan antara variable independen (derajat komorbid hipertensi) dengan variabel dependen (tingkat keparahan COVID-19). Pada uji bivariat, peneliti menggunakan derajat kepercayaan 95% sehingga nilai $p < 0,05$.

HASIL

Dari hasil bacaan dari rekam medis, dapat dikelompokkan menjadi jenis kelamin, tingkat keparahan, dan derajat hipertensi

Karakteristik Sampel

Tabel 4. 1 distribusi frekuensi dan persentase sampel berdasarkan jenis kelamin

	Jenis Kelamin	
	Frekuensi	Persentase
Laki – laki	47	54.7

Perempuan	39	45.3
total	86	100

Berdasarkan tabel 5.1 di atas, dapat diketahui bahwa sampel penelitian terdapat laki-laki sebanyak 47 orang (54,7%) dan perempuan sebanyak 39 orang (45,3%).

Tabel 4. 2 distribusi frekuensi dan persentase sampel berdasarkan kelompok umur

Kelompok Umur		
	Frekuensi	Persentase
Remaja akhir (17 – 25 tahun)	1	1.2
Dewasa awal (26 – 35 tahun)	3	3.5
Dewasa akhir (36 – 45 tahun)	8	9.3
Lansia awal (46 – 55 tahun)	28	32.6
Lansia akhir (56 – 65 tahun)	26	30.2
Manula (>65 tahun)	20	23.3
Total	86	100.0

Berdasarkan tabel 5.2 kelompok umur di atas, dapat diketahui terdapat remaja akhir sebanyak 1 orang (1,2%), dewasa awal 3 pasien (3,5%), dewasa akhir 8 pasien (9,3%), lansia awal 28 pasien (32,6%), lansia akhir 26 pasien (30,2%), dan manula 20 pasien (23,3%).

Tabel 4. 3 Tabel tabulasi silang derajat hipertensi terhadap tingkat keparahan COVID-19

Keparahan COVID-19				
	ringan	sedang	berat	total
derajat 1	28 (77.8%))	13 (76.5%))	21 (63.6%))	62 (72.1%))
derajat 2	5 (13.9%))	2 (11.8%))	10 (30.3%))	17 (19.8%))
derajat 3	3 (8.3%))	2 (11.8%))	2 (6.1%))	7 (8.1%))
Total	36 (100.0%) %)	17 (100.0%) %)	33 (100.0%) %)	86 (100.0%) %)

Berdasarkan analisis data di atas, dikehutui responden dengan komorbid hipertensi derajat satu sebanyak 62 orang (72,1%) dengan tingkat keparahan COVID-19 ringan sebanyak 28 orang (42,2%), keparahan sedang 13 orang (21%), dan keparahan berat 21 orang (33,9%). Sedangkan pasien dengan komorbid hipertensi derajat 2 terdata sebanyak 17 orang (19,8%) dengan tingkat keparahan COVID-19 ringan sebanyak 5 orang (13,9%), keparahan sedang 2 orang (11,8%), dan keparahan berat sebanyak 10 orang (58,8%). Sedangkan pasien dengan komorbid hipertensi derajat 3 terdapat 7 orang (8,1%) dengan tingkat keparahan COVID-19 ringan 3 orang (42,9%), keparahan sedang 2 orang (28,6%), dan keparahan berat 2 orang (28,6%).

Hubungan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19

Tabel 4. 3 Hasil Analisis Uji Korelasi Spearman

Variabel	Koefisien korelasi rank spearman	Tingkat signifikansi
Komorbid hipertensi vs keparahan COVID-19	0.121	0.268

Tabel 5.6 menunjukkan nilai signifikansi (p) = 0.268 yang mengindikasikan $p > \alpha$ ($\alpha = 0,05$) yang berarti H_0 atau hipotesis nol diterima. Besar koefisien korelasi spearman adalah 0,121. Nilai ini menunjukkan korelasi sangat lemah. Artinya hubungan antara komorbid hipertensi terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19 di RS Siti Khadijah Sepanjang Sidoarjo sangat lemah. Nilai (+) pada koefisien korelasi spearman menunjukkan bahwa komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 berbanding

DISKUSI

Pada uji analitik didapatkan nilai signifikansi (p) = 0,268 yang mengindikasikan $p > \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Riset ini menyimpulkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. Hal ini juga dapat diamati dari koefisien korelasi yaitu 0,121, dimana ia memiliki nilai tetapi mendekati nilai nol. Nilai nol pada koefisien korelasi umumnya merupakan suatu indikasi bahwa tidak ada korelasi antara dua hal secara mutlak, namun pada uji spearman pada bagian korelasi koefisien masih memiliki nilai namun kecil yang berarti ada hubungan namun sangat lemah. Nilai positif pada koefisien korelasi umumnya menunjukkan bahwa hubungannya adalah berbanding searah.

Penelitian serupa dilakukan oleh Tsany, Imtiyaz yaitu pengaruh komorbid hipertensi terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSPAL DR. Ramelan Surabaya. Namun yang membedakan yaitu pada eksklusi disini tidak memperhatikan faktor perancu hipertensi seperti penyakit jantung, ginjal, dan juga kondisi lain yang mungkin bisa menjadi bias. Dari hasil penelitian Tsany, Imtiyaz didapatkan hasil hipertensi tidak berkorelasi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan signifikansi sebesar 0,213 dan koefisien korelasi -0.069 yang berarti tidak memiliki hubungan secara mutlak (Tsani, 2021).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh D'Elia et al yaitu sebuah studi meta analisis observasional yang didapatkan setelah dua tahun mengemukakan bahwa hipertensi tidak secara signifikan memengaruhi keparahan COVID-19. Riset tersebut menggunakan 222.083 total sampel pasien yang dihimpun dari 26 sumber penelitian. Dari 26 studi tersebut, sebanyak 22 studi dikumpulkan dan didapatkan kesimpulan bahwa pasien hipertensi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien non-hipertensi. Dari studi ini menunjukkan bahwa hipertensi bukanlah faktor independen dari suatu mortalitas infeksi SARS-CoV-2 (D'Elia et al., 2022). Memang saat data masih dalam bentuk umum digabungkan beberapa akan mendapatkan hasil yang signifikan, namun ketika data disesuaikan pada prediktor penting dan kuat dari kematian SARS-CoV-2 seperti berat badan, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik, dan CKD hasilnya akan berbeda (Iaccarino et al., 2020). Ketika berat badan digunakan sebagai kovariat yang terkait dengan hipertensi pada prognosis infeksi SARS-CoV-2, hasilnya menunjukkan tidak signifikan (Manolis et al., 2020).

Pada sebuah artikel review yang ditulis oleh Shibata et al menyimpulkan bahwa COVID-19 dapat memengaruhi kontrol dari tekanan darah pada pasien penderita

komorbid hipertensi, namun hipertensi bukanlah satu-satunya faktor yang memperparah penyakit COVID-19 (Shibata et al., 2022).

Pada hasil literatur review yang dilakukan Alkautsar, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara penyakit komorbid dengan COVID-19. Komorbid yang disebutkan disini yaitu obesitas, diabetes mellitus, dan hipertensi. Dikatakan pada penelitian ini yaitu terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien dengan komorbid tersebut yang mana menjadi reseptor bagi SARS-CoV-2. Komorbid hipertensi pada pasien COVID-19 meningkatkan resiko keparahan melalui peningkatan ikatan virus dengan ACE-2 yang menyebabkan disfungsi endotel vaskular (Alkautsar, 2021).

Studi yang dilakukan oleh Pezel, Theo et al mengonfirmasi bahwa hipertensi merupakan prediktor kuat kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit disamping usia, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan penyakit arteri koroner. Pada penelitiannya tersebutkan bahwa pada analisis regresi multivariable, hipertensi memiliki nilai signifikansi 0,001 yang berarti memiliki hubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 (Pezel et al., 2021).

Dari beberapa penelitian yang pernah ada terkait faktor pemerparah keadaan COVID-19 menyebutkan bahwa umur merupakan salah satunya. Zhang, Jin-jin et al pada artikelnya menyebutkan bahwa umur yang lebih tua memiliki imun yang cenderung lemah untuk melawan infeksi patogen hal ini disebabkan oleh aging-related chronic pro-inflammatory status dari pasien geriatri yang menyebabkan lambatnya aktivasi sistem imun innate. Umur yang lebih tua juga terkadang memiliki risiko komorbid (Zhang et al., 2023). Hal serupa yang mengulas tentang umur dan keparahan COVID-19 oleh Chen, Yiyin et al memaparkan beberapa data yang dapat disimpulkan bahwa semakin tua umur maka prognosis semakin buruk (Chen et al., 2021). Kedua artikel disini selaras dengan temuan peneliti bahwa umur berhubungan dengan keparahan COVID-19, namun hubungan tersebut tidak erat. Ketidakeratan ini bisa disebabkan bias yang ditimbulkan oleh respon imun masing-masing orang, gizi, dan juga status vaksinasi.

Dari hasil temuan pada penelitian kali ini yaitu tidak adanya hubungan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 bisa disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor pertama yang mungkin terjadi adalah terdapat pada data dan juga pengolahan. Minimnya jumlah pasien yang terinklusi dan dapat digunakan dalam penelitian ini dan pengambilan data yang terbatas pada satu rumah sakit saja atau single center. Faktor kedua yaitu dari sisi komorbid hipertensi sendiri yang tidak berhubungan secara langsung dengan keparahan COVID-19 seperti yang dijelaskan pada penelitian Shibata et al dan juga D'elia et al (D'Elia et al., 2022; Shibata et al., 2022).

Sebelumnya pada penelitian ini menduga mekanisme hubungan komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 melalui sistem Renin Angiotensin Aldosteron Sistem. Yang menjadi perhatian disini adalah komorbid hipertensi yang diambil adalah hipertensi primer yang tidak disebabkan oleh penyakit penyerta lainnya atau bisa dibilang independen. Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor

AT1-R menstimulasi terjadinya vasokonstriksi dan keluarnya komponen proinflammatory yang dapat menginduksi badai sitokin yang memperparah prognosis COVID-19 (Ramasamy and Subbian, 2021).

Mekanisme yang mungkin bisa terjadi terkait keparahan COVID-19 ini yaitu adanya faktor risiko seperti diabetes, penyakit jantung, body mass index yang tinggi, dan juga umur. Dari beberapa penelitian yang menyatakan bahwa hipertensi berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 selalu mengikutsertakan faktor risiko besar dari peningkatan keparahan COVID-19 (Alkautsar, 2021; Pezelet al., 2021). Dan penelitian yang menyatakan bahwa hipertensi tidak berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 menyatakan bahwa hipertensi bukanlah faktor independen dari tingkat keparahan COVID 19 (D'Elia et al., 2022; Shibata et al., 2022). Dan dari proses inklusi penelitian ini ribuan rekam medis dari Januari – Desember 2021 yang terinklusi hanya 86, hal tersebut hanya untuk mendapatkan pasien positif COVID-19 yang memiliki komorbid hipertensi primer yang menandakan hanya sebagian kecil dari populasi yang mengalami.

Penelitian ini memiliki kelebihan yaitu memperhatikan kriteria inklusi yang dikhususkan untuk hipertensi primer. Eksklusi penyakit yang banyak dan mungkin dapat menyebabkan hipertensi tentunya ditujukan untuk mengurangi bias pada variabel independen yaitu hipertensi. Karena seperti yang kita ketahui, hipertensi dapat disebabkan oleh penyakit lain atau bisa disebut secondary hypertension.

Namun demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Beberapa keterbatasan dan keketangangan pada penelitian ini yaitu pengambilan data pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dari Januari – Desember 2021 memungkinkan adanya perbedaan masing-masing pasien terinfeksi varian virus COVID-19 yang berbeda dan mungkin memunculkan gejala, tanda klinis, serta mekanisme patogenesis yang berbeda pula, tidak memperhatikan pasien tersebut dalam kontrol obat hipertensi atau tidak, dan tidak melihat status vaksinasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, didapatkan bahwa :

1. pada hasil penelitian hubungan antara komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 di Rumah Sakit Siti Khadijah Sepanjang pada periode Januari - Desember 2021 didapatkan hasil yang tidak berhubungan.
2. Beberapa penelitian lain menunjukkan juga bahwa komorbid hipertensi tidak berpengaruh dengan tingkat keparahan COVID-19.
3. Beberapa penelitian yang mengatakan bahwa hipertensi berpengaruh dengan tingkat keparahan COVID-19 menyertakan faktor lain yang berhubungan kuat dengan hipertensi seperti *body mass index*, diabetes, penyakit jantung, penyakit ginjal, dan penyakit paru obstruktif.

REFERENSI

- Aditia, A. (2021) 'COVID-19 : EPIDEMIOLOGI, VIROLOGI, PENULARAN, GEJALA KLINIS,DIAGNOSA, TATALAKSANA, FAKTOR RISIKO DAN PENCEGAHAN', *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(November), pp. 653–660. Available at:<http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP%0ACOVID-19>.
- Alkautsar, A. (2021) 'Hubungan Penyakit Komorbid Dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19', *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), pp. 402–406.
- Arif Gunawan, Kartika Prahasanti, Muhamad Reza Utama, M. P. A. (2020) 'PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP SEVERITAS PASIEN CORONAVIRUS DISEASE 2019', *Universitas Muhammadiyah Surabaya*,1(2), pp. 136–151.
- Beevers, G., Lip, G. Y. and O'Brien, E. (2001) 'ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension.', *BMJ (Clinical research ed.)*, 322(7291), pp. 912–6. doi:[10.1136/bmj.322.7291.912](https://doi.org/10.1136/bmj.322.7291.912).
- Burhan, E. (2020) *Tatalaksana Klinis COVID-19, Kemenkes Ri*
- Chen, Y. *et al.* (2021) 'Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention', *Ageing Research Reviews*, 65(August 2020), p. 101205. doi: [10.1016/j.arr.2020.101205](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205).
- D'Elia, L. *et al.* (2022) 'Hypertension and mortality in SARS-COV-2 infection: A meta-analysis of observational studies after 2 years of pandemic', *European Journal of Internal Medicine*, 108(July 2022), pp. 28–36. doi: [10.1016/j.ejim.2022.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.11.018)
- Fang, L., Karakiulakis, G. and Roth, M. (2020) 'Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?', *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), p. e21. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Fuchs, F. D. and Whelton, P. K. (2020) 'High Blood Pressure and Cardiovascular Disease', *Hypertension*, (Cvd), pp. 285–292. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240).
- Gao, Y. dong *et al.* (2021) 'Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 428–455. doi: [10.1111/all.14657](https://doi.org/10.1111/all.14657).
- Green, L. (2003) *JNC 7 Express: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services.

Harapan, H. *et al.* (2020) ‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review’, *Journal of Infection and Public Health*, 13(5), pp. 667–673. doi: [10.1016/j.jiph.2020.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019).

Huang, C. *et al.* (2020) ‘Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China’, *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Iaccarino, G. *et al.* (2020) ‘Age and multimorbidity predict death among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS study of the Italian society of hypertension’, *Hypertension*, 76(2), pp. 366–372. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324).

Judd, E. and Calhoun, D. A. (2014) ‘Apparent and true resistant hypertension: Definition, prevalence and outcomes’, *Journal of Human Hypertension*, 28(8), pp. 463–468. doi: [10.1038/jhh.2013.140](https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140).

Kadir, A. (2018) ‘Hubungan Patofisiologi Hipertensi dan Hipertensi Renal’, *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(1), p. 15. doi: [10.30742/jikw.v5i1.2](https://doi.org/10.30742/jikw.v5i1.2).

Kemkes RI (2013) ‘Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Hipertensi’.

Kemkes RI (2020) *13,2 PERSEN PASIEN COVID-19 YANG MENINGGAL MEMILIKI PENYAKIT HIPERTENSI, KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA*. Available at:

<https://www.kemkes.go.id/article/print/20101400002/13-2/persen-pasien-covid-19-yang-meninggal-memiliki-penyakit-hipertensi.html> (Accessed: 13 January 2022).

Kemkes RI (2022) *Peta Sebaran COVID-19*. Available at: <https://covid19.go.id/peta-sebaran> (Accessed: 13 January 2022).

Kuba, K. *et al.* (2005) ‘A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury’, *Nature Medicine*, 11(8), pp. 875–879. doi: [10.1038/nm1267](https://doi.org/10.1038/nm1267).

Levani, Y., Prastya, Aldo Dwi and Mawaddatunnadila, S. (2021) ‘Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi’, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57. Available at: <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/JKK/article/view/6340>.

Manolis, A. S. *et al.* (2020) ‘Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company’s public news and information’, (January).

Nuzzo, J. *et al.* (2022) *Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), JOHNS HOPKINS UNIVERSITY OF MEDICINE*. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Accessed: 13

January 2022).

PDPI *et al.* (2020) *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.

Pezel, T. *et al.* (2021) 'Prognostic value of pre-hospitalization stress perfusion cardiovascular magnetic resonance to predict death in patients hospitalized for COVID-19', *Archives of Cardiovascular Diseases*, 114(12), pp.781–792. doi: [10.1016/j.acvd.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.10.004).

Ramasamy, S. and Subbian, S. (2021) 'Critical determinants of cytokine storm and type i interferon response in COVID-19 pathogenesis', *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3). doi: [10.1128/CMR.00299-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20).

Richardson, S. *et al.* (2020) 'Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), pp. 2052–2059. doi: [10.1001/jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775).

Te Riet, L. *et al.* (2015) 'Hypertension: Renin-Angiotensin-Aldosterone System Alterations', *Circulation Research*, 116(6), pp. 960–975. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.303587](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303587).

Sahu, P. (2020) 'Closure of Universities Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact on Education and Mental Health of Students and Academic Staff', *Cureus*, 2019(4), pp. 4–9. doi: [10.7759/cureus.7541](https://doi.org/10.7759/cureus.7541).

Satuan Gugus Tugas COVID-19 (2021) 'Tren COVID-19 Jawa Timur di Masa PPKM'.

Schiffirin, E. L. *et al.* (2020) 'Hypertension and COVID-19', *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press, pp. 373–374. doi: [10.1093/ajh/hpaa057](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057).

Shahbaz, S. *et al.* (2021) 'Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2', *Stem Cell Reports*, 16(5), pp. 1165–1181. doi: [10.1016/j.stemcr.2021.04.001](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.04.001).

Shibata, S. *et al.* (2022) 'COVID-19 pandemic and hypertension: an updated report from the Japanese Society of Hypertension project team on COVID-19', *Hypertension Research*, pp. 589–600. doi: [10.1038/s41440-022-01134-5](https://doi.org/10.1038/s41440-022-01134-5).

Sugihantono, A. *et al.* (2020) *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 5th edn, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 5th edn. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. doi: [10.33654/math.v4i0.299](https://doi.org/10.33654/math.v4i0.299).

Suni, N. S. P. (2021) 'Tingginya Kasus Aktif dan Angka Kematian Akibat Covid-19 di Indonesia', *Jurnal Pusat Penelitian Badan Keahlian DPR RI*, 13(3), pp. 13–18. Available at: https://berkas.dpr.go.id/puslit/files/info_singkat/Info_Singkat-XIII-3-I-P3DI-Februari-2021-1957.pdf.

- Susilo, A. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: [10.7454/jpdi.v7i1.415](https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415)
- Tirtasari, S. and Kodim, N. (2019) 'Prevalensidan Karakteristik Hipertensi Pada Usia Dewasa Muda di Indonesia', *Tarumanagara Medical Journal*, 1(2), pp. 395–402.
- Tsani, I. (2021) 'Imtiyaz Tsany', pp. 1–66.
- Umakanthan, S. *et al.* (2020) 'Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group, pp. 753–758. doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138234](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234).
- Wu, C. *et al.* (2020) 'Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA Internal Medicine*, 180(7), pp. 934–943. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994).
- Wu, F. *et al.* (2020) 'A new coronavirus associated with human respiratory disease in China', *Nature*, 579(7798), pp. 265–269. doi: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3).
- Zaki, N., Alashwal, H. and Ibrahim, S. (2020) 'Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), pp. 1133–1142. doi: [10.1016/j.dsx.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005).
- Zhang, J. jin *et al.* (2023) 'Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 64(1), pp. 90–107. doi: [10.1007/s12016-022-08921-5](https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5).
- El Zowalaty, M. E. and Järhult, J. D. (2020) 'From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach', *One Health*, 9(February), p. 100124. doi: [10.1016/j.onehlt.2020.100124](https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100124).

