

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Covid-19

2.1.1 Definisi Kasus & Etiologi

Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2 (SARS-CoV-2) atau yang kita kenal virus corona adalah virus yang menyerang sistem pernapasan. Virus ini menyerang hewan dan manusia. Pada manusia, virus ini bisa menyebabkan gejala seperti flu. Tak jarang virus ini menyebabkan gejala yang lebih parah pada manusia yang imunitasnya rentan hingga menyebabkan kematian (Huang *et al.*, 2020).

1) Kasus Suspek

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

1. Individu dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)* DAN pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat bepergian ke wilayah yang dilaporkan terdapat transmisi lokal**.
2. Individu dengan salah satu gejala ISPA* DAN pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan individu terkonfirmasi/*probable* COVID-19.
3. Individu dengan ISPA berat/pneumonia berat*** yang butuh perawatan rumah sakit DAN tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

CATATAN:

* demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam; dan disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti: batuk/sesak nafas/sakit tenggorokan/pilek/pneumonia ringan hingga berat .

** Negara/wilayah transmisi lokal adalah negara/wilayah yang melaporkan adanya kasus konfirmasi yang sumber penularannya berasal dari wilayah yang melaporkan kasus tersebut. Negara transmisi lokal merupakan negara yang termasuk dalam klasifikasi kasus kluster dan transmisi komunitas.

*** Frekuensi napas >30 x/menit dan saturasi oksigen $<90\%$

2) Kasus Probable

Kasus suspek ditambah ISPA berat/ARDS/meninggal dalam keadaan klinis yang menunjukkan COVID-19 DAN belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

3) Kasus Konfirmasi

Individu dapat dikatakan positif COVID-19 dengan dibuktikan menggunakan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Kasus ini dapat berupa bergejala dan tanpa gejala.

4) Kontak Erat

Individu dengan riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau konfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

1. Kontak tatap muka/berhadapan dengan kasus *probable* atau konfirmasi dengan radius 1 meter dan dalam waktu 15 menit atau lebih.

2. Sentuhan fisik dengan kasus *probable* dan konfirmasi seperti (bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
3. Orang yang memberikan perawatan secara langsung dengan kasus *probable* dan konfirmasi tanpa menggunakan APD yang standar.

2.1.2 Epidemiologi

Kasus pertama kali dilaporkan di Wuhan, China. Tanggal 30 Januari 2020 jumlah kasus yang terkonfirmasi COVID-19 di China adalah 7.736 dan kasus lain dilaporkan juga di negara sekitar seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman (Harapan *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan terjadi di Depok pada tanggal 2 Maret 2020 (Aditia, 2021). Kasus ini sempat naik tajam pada 15 Juli 2021 sebanyak 56.757 dengan kasus meninggal per-hari sebanyak 982 jiwa. Mulai September akhir 2021 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 mulai melandai di angka 1.500 kasus per-hari dan sampai tanggal 12 Januari 2021 kasus COVID-19 di Indonesia terus menerus turun jadi 700 kasus terkonfirmasi positif per-hari (Kemenkes RI, 2022).

2.1.3 Faktor risiko

Dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan, komorbid hipertensi, diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok adalah faktor risiko COVID-19. Menurunnya sistem imunitas juga dapat menjadi faktor risiko dari COVID-19

seperti kanker, penyakit hati kronik, dan orang dengan *immunocompromised* (Aditia, 2021).

Bertambahnya umur dapat memperburuk prognosis dari pasien dikarenakan semakin tua umur maka komorbid yang ada pada pasien secara umum semakin banyak seperti masalah pada kardiovaskular dan serebrovaskular yang membuat penatalaksanaan menjadi lebih rumit. Melemahnya sistem imun dan peningkatan proinflamatori sitokin seiring dengan bertambahnya umur. Jenis kelamin laki-laki sering dikaitkan dengan kebiasaan merokok yang dapat memperburuk keadaan pasien (Gao *et al.*, 2021).

Studi yang dilakukan pada 10.926 pasien COVID-19 yang meninggal menunjukkan bahwa ras kulit hitam dan orang Asia Selatan ditemukan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan ras kulit putih. Ras kulit hitam dan ras minoritas lainnya terpengaruh secara tidak proporsional dengan peningkatan risiko rawat inap serta tingkat keparahan dan kematian (Gao *et al.*, 2021).

2.1.4 Derajat Keparahannya

Berdasarkan (PDPI *et al.*, 2020) pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, derajat keparahan kasus, COVID-19 dibedakan menjadi:

1. Tanpa gejala

Kondisi paling ringan yang dialami pasien. Pasien tidak merasakan sakit pada tubuhnya.

2. Ringan

Gejala yang muncul pada pasien dengan gejala ringan adalah demam, batuk, lelah, anoreksia, napas pendek, mialgia. Adapun gejala yang tidak spesifik seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual, muntah, anosmia, dan ageusia. Pada pasien lansia ada gejala atipikal seperti kelelahan, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, nafsu makan berkurang, dan delirium. Pasien dengan gejala ringan ini belum ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia.

3. Sedang

Gejala sedang pada pasien dibagi pada kelompok berdasarkan umur. Gejala pada pasien remaja sampai dewasa adalah tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) dengan $SpO_2 \geq 93\%$ dan udara ruangan. Sedangkan pada anak-anak pneumonia (batuk atau sulit napas dengan napas cepat dan/atau tarikan dinding dada). Kriteria napas cepat : usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit ; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit.

4. Berat

Pada pasien remaja sampai dewasa, pasien dengan pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) dengan salah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Pada pasien anak-anak ditandai dengan pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat), ditambah salah satu dari: sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$; distres pernapasan berat (napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat); tidak mampu menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis sampai syok sepsis (Burhan, 2020).

2.1.5 Patogenesis

Pada manusia, virus ini menginfeksi sel-sel pada saluran pernapasan yang menyelimuti alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Virus SARS-CoV-2 memiliki *envelope spike* yang berupa glikoprotein virus yang akan berikatan dengan reseptor seluler ACE2. Virus ini lalu berduplikasi di dalam sel dan melakukan sintesis protein kemudian munculah virion baru dari permukaan sel. Di dalam sel virus ini akan mengeluarkan RNA ke sitoplasma dan badan golgi yang kemudian akan ditranslasikan menjadi dua liporprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi (Susilo *et al.*, 2020).

Masuknya virus ke dalam sel pejamu ini diketahui melalui fusi antara membran virus dengan plasma membran sel yang diperankan oleh protein S2 melalui proses proteolitik. Selain itu, *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* juga bisa memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke sel pejamu (Susilo *et al.*, 2020).

Keparahan infeksi ditentukan oleh faktor virus dan pejamu. Adanya ketidakadekuatan pada sistem imun yang menyebabkan kerusakan jaringan ketika adanya infeksi SARS-CoV-2. Sistem imun yang berlebihan juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan juga. Saat virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan oleh *antigen presenting cells* (APC). Presentasi antigen ini bergantung pada *major histocompatibility complex* (MHC) kelas 1 dan 2. Presentasi sel ke APC akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Sistem imun humoral distimulasi oleh presentasi antigen virus yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Setelah sistem imun humoral distimulasi, akan terbentuk IgM dan IgG. IgM dapat bertaham selama 12 hari sedangkan IgG dalam

bertahan lebih lama. Virus dapat menghindari respon imun pejamu melalui induksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu (Susilo *et al.*, 2020).

2.1.6 Manifestasi klinis dan diagnosis

Gejala yang timbul setelah seseorang terinfeksi COVID-19 biasanya bertahap mulai dari ringan ke berat. Kebanyakan orang pada saat awal terinfeksi tidak menunjukkan gejala dan merasa sehat. Gejala yang muncul pada umumnya adalah demam, batuk kering, rasa mudah lelah. Beberapa orang bahkan ada yang mengalami gejala pada sistem pencernaan, ruam kulit, sakit tenggorokan, hilangnya indra penciuman dan pengecapan (Sugihantono *et al.*, 2020).

Gejala demam lebih sering dilaporkan pada pasien dengan gejala berat dibanding ringan. Pada studi yang melibatkan 52 pasien kritis COVID-19 menunjukkan 98% ditemukan gejala demam. Gejala sesak lebih sering terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid dua atau lebih dibanding pasien dengan satu komorbid (55,4% vs 34,1%). Pasien dengan sesak napas memiliki risiko lebih tinggi untuk MRS dan keparahan yang dihubungkan dengan mortalitas. Beberapa studi juga menunjukkan gejala pencernaan berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 (Gao *et al.*, 2021).

Selain anamnesis dan pemeriksaan fisik, kita harus memastikan pasien yang sebelumnya kasus suspek atau *probable* dengan pemeriksaan laboratorium menggunakan RT-PCR. Pemeriksaan ini menggunakan swab (nasofaring, orofaring), sputum dan feses. Pada temuan radiologis, sebagian besar pola standar

yang diamati pada CT dada adalah ground-glass opacity, margin yang tidak jelas, penebalan septum interlobular yang halus atau tidak teratur, *air bronchogram*, pola *crazy-paving* dan penebalan pleura yang berdekatan. CT dada dianggap sebagai alat pencitraan rutin yang sensitif untuk COVID-19 (Umakanthan *et al.*, 2020).

2.1.7 Komplikasi

1. Gangguan ginjal akut

penyakit ginjal banyak ditemukan pada pasien COVID-19 yang kritis dan sedang dirawat di rumah sakit. Pasien yang memiliki komplikasi ginjal kebanyakan kebanyakan memiliki proteinuria dan hematuria. Gangguan ginjal akut ini biasa dijadikan indikator keparahan dan prognosis dari pasien COVID-19. Dari beberapa penyesuaian demografik, komorbiditas, dan nilai laboratorium, risiko kematian pasien COVID-19 lebih tinggi terjadi pada pasien yang menderita GGA dibanding pasien tanpa GGA. Peningkatan fase dari GGA linear dengan peningkatan risiko kematian. *Soluble urokinase plasminofen activator receptor* (suPAR) dijadikan sebagai indikator keparahan pasien COVID-19. Hal ini dikarenakan pasien COVID-19 dengan komplikasi GGA memiliki suPAR lebih tinggi daripada pasien COVID-19 tanpa komplikasi GGA (Gao *et al.*, 2021).

2. Gangguan koagulasi

COVID-19 dengan koagulopati memiliki karakteristik: meningkatnya level D-dimer yang meningkatkan terjadinya trombosis, hitung platelet rendah, lamanya *prothrombin-time* (PT), aktivasi parsial *thromboplastin-time* (APTT), dan meningkatnya tingkat fibrinogen. Studi menunjukkan pasien kritis COVID-19 memiliki PT yang berkepanjangan dan tingkat fibrinogen lebih tinggi (Gao *et al.*, 2021).

3. Tromboemboli

Pasien COVID-19 memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya tromboemboli daripada virus pneumonia yang lain, yang mana mungkin disebabkan kerusakan oleh virus dan kerusakan sel membran. Studi menunjukkan 16% kejadian trombosis pada 3334 pasien COVID-19 di New York terjadi *pulmonary embolism, deep vein thrombosis, myocardial infaction, ischemic stroke*, dan tromboemboli yang lain. Pada pasien kritis COVID-19 terjadi badai sitokin dan perkembangan inflamasi. Bahkan pada pasien COVID-19 dengan kasus ringan, khususnya pada *pulmonary embolism* dan mikrotrombin pada pembuluh kecil dan mikrovaskular akan terjadi hipoksemia dan klinis lain yang buruk. Tromboemboli yang lain seperti miokardial infark, stroke iskemik, atau trombosis di organ (liver, spleen, ginjal, arteri intestinal) juga akan memperburuk keadaan dan berkembang menjadi penyakit parah dan kritis serta meningkatkan angka kematian (Gao *et al.*, 2021).

2.2 Hipertensi Primer

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah keadaan di mana tekanan sistol dan diastol $\geq 140/90$ mmHg (Green, 2003). Hipertensi primer, juga dikenal sebagai hipertensi esensial atau hipertensi tanpa penyebab yang jelas, merujuk pada kondisi patologis persisten di mana tekanan darah arteri terus-menerus tinggi di atas batas normal tanpa adanya faktor penyebab yang dapat diidentifikasi secara spesifik. Ini adalah jenis hipertensi yang paling umum terjadi dan mempengaruhi sebagian besar populasi pasien dengan hipertensi, dengan perkiraan 90-95% dari kasus hipertensi yang terjadi termasuk dalam kategori hipertensi primer. Hipertensi primer

seringkali merupakan penyakit yang asimtomatik atau memiliki gejala yang tidak spesifik, sehingga sering kali tidak terdiagnosis atau terdeteksi pada tahap awal. Namun, jika tidak diobati atau dikendalikan dengan baik, hipertensi primer dapat menyebabkan komplikasi serius, seperti penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, gangguan penglihatan, dan kerusakan organ lainnya (Adrian, 2019). Tabel dibawah ini merupakan klasifikasi dari hipertensi

Tabel 2. 1 Klasifikasi hipertensi menurut ESC/ESH 2018

Kategori	Sistol (mmHg)		Diastol (mmHg)
Optimal	<120	Dan	<80
Normal	120-129	Dan/atau	80-84
Normal tinggi	130-139	Dan/atau	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	Dan/atau	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	Dan/atau	100-109
Hipertensi derajat 3	≥180	Dan/atau	≥110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥140	dan	<90

Sumber : ESC/ESH 2018

2.2.1 Prevalensi

Hipertensi terjadi pada 22% populasi dunia dan di Asia Tenggara tercatat 36% angka kejadian hipertensi. Di Indonesia sendiri angka kejadian hipertensi pada tahun 2013 pada usia 18 tahun ke atas adalah 25.8% lalu pada tahun 2018 angka ini naik menjadi 36% (Tirtasari and Kodim, 2019).

2.2.2 Faktor risiko

Menurut buku pedoman teknis penemuan dan tatalaksana hipertensi 2013, faktor risiko dari hipertensi ini dikelompokkan menjadi 2, yaitu faktor yang tidak bisa diubah dan bisa diubah. Faktor yang tidak bisa diubah antara lain umur, jenis

kelamin, dan keturunan. Sedangkan faktor yang dapat diubah adalah kegemukan, merokok, kurang aktivitas fisik, konsumsi garam berlebihan, dislipidemia, konsumsi alkohol berlebih, dan stress (Kemenkes RI, 2013).

2.2.3 Etiologi

Penyebab dari hipertensi ini dibagi menjadi dua, pertama yaitu Hipertensi primer diduga melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang mempengaruhi regulasi tekanan darah. Meskipun mekanisme pasti yang terlibat dalam perkembangan hipertensi primer belum sepenuhnya dipahami, faktor risiko yang terkait dengan kondisi ini termasuk predisposisi genetik, gaya hidup yang tidak sehat (seperti pola makan yang tinggi garam, kekurangan aktivitas fisik, dan kelebihan berat badan), stres psikososial, serta faktor usia, ras, dan jenis kelamin. Kedua yaitu hipertensi sekunder, yaitu hipertensi yang sebabnya diketahui dan bila kita berhasil menyembuhkan penyebab tersebut, maka hipertensi juga akan hilang. Contoh penyebab hipertensi sekunder adalah sleep apnea, penggunaan obat, penyakit ginjal, dan penyakit tiroid (Green, 2003).

2.2.4 Patofisiologi

Patofisiologi secara pasti dari hipertensi ini masih belum diketahui secara pasti, namun diyakini beberapa keadaan penyakit lain yang mendasarilah yang mencetuskan hipertensi seperti penyakit ginjal atau masalah pada adrenal. Banyak faktor yang berhubungan dan berkontribusi pada hipertensi ini dan hal ini berbeda beda pada setiap individu. Beberapa yang menyebabkan hipertensi ini sudah banyak dilakukan studi diantaranya konsumsi garam, obesitas, resisten insulin, masalah RAAS, sistem nervus simpatik, genetik, disfungsi endotelial, berat bayi lahir rendah, dan anomali neurovaskular (Beever, Lip and O'Brien, 2001).

Kebanyakan hipertensi esensial diakibatkan oleh tahanan perifer. Tahanan perifer tidak ditentukan oleh arteri besar atau kapiler, namun oleh dinding arteriol kecil yang terdapat sel otot polos di dalamnya. Konstriksi yang berkepanjangan mengakibatkan perubahan struktural dengan menebalnya dinding pembuluh arteriolar yang dimediasi oleh angiotensin (Beevers, Lip and O'Brien, 2001).

Sistem renin-angiotensin sangat penting dalam kontrol tekanan darah. Renin disekresi oleh juxtaglomerular apparatus dari ginjal untuk merespon perfusi rendah dari glomerular atau untuk menurunkan pemasukan garam. Renin mengubah substrat angiotensinogen menjadi angiotensin I, lalu di paru angiotensin I diubah oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) menjadi angiotensin II yang meningkatkan tekanan darah dengan mengirimkan sinyal simpatis, sekresi aldosteron, dan sekresi ADH (Beevers, Lip and O'Brien, 2001; Te Riet *et al.*, 2015).

2.2.5 Komplikasi

Semakin tinggi tekanan darah semakin besar risiko terjadi serangan jantung, gagal jantung, dan penyakit ginjal. Individu dengan umur 40-70 tahun, setiap kenaikan 20 mmHg sistolik dan 10 mmHg diastolik risiko penyakit vaskular meningkat dua kali lipat (Green, 2003). Peningkatan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg banyak menyebabkan kematian dikarenakan penyakit jantung iskemik, stroke hemoragik, dan stroke iskemik (Judd and Calhoun, 2014; Kadir, 2018; Cheng, 2019).

Komplikasi tingginya tekanan darah ini diklasifikasikan menjadi jangka pendek dan jangka panjang. Berikut adalah tabel komplikasi tekanan darah

Tabel 2. 2 Komplikasi hipertensi

Komplikasi jangka pendek dan jangka panjang
Stroke
Penyakit jantung koroner
Gagal jantung
Kematian kardiovaskular
Komplikasi jangka panjang
Hypertensive cardiomyopathy
Gagal jantung dengan fraksi ejeksi tetap
Atrial fibrilasi
Penyakit vulva jantung
Sindrom aortic
Penyakit jantung perifer
Penyakit ginjal kronik
Demensia
Diabetes mellitus
Disfungsi erektil

Sumber : (Fuchs and Whelton, 2020)

2.2.6 Konfirmasi Diagnosis Primer

Konfirmasi diagnosis hipertensi tidak dapat hanya didasarkan pada satu kali pemeriksaan, kecuali pada pasien dengan tekanan darah (TD) yang sangat tinggi, misalnya hipertensi derajat 3, atau jika terdapat bukti kerusakan pada organ target akibat hipertensi (HMOD), seperti retinopati hipertensif dengan eksudat dan perdarahan, hipertrofi ventrikel kiri, atau kerusakan ginjal. Untuk sebagian besar pasien, melakukan pengukuran berulang di klinik bisa menjadi strategi yang tepat untuk mengonfirmasi peningkatan tekanan darah yang persisten, serta untuk klasifikasi dan penentuan derajat hipertensi (Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI), 2019).

Evaluasi awal pada pasien dengan hipertensi bertujuan untuk menentukan tekanan darah dasar, menilai kerusakan organ dan risiko kardiovaskular, serta mencari penyebab spesifik. Pengukuran tekanan darah yang akurat penting, dan pemantauan tekanan darah mandiri dapat membantu verifikasi diagnosis. Riwayat

kesehatan dan pemeriksaan fisik digunakan untuk mengidentifikasi faktor penyebab dan komplikasi terkait. Tes laboratorium dan diagnostik lainnya dilakukan sesuai kebutuhan, Pemeriksaan laboratorium meliputi urinalisis, hitung darah lengkap, kimia darah (kalium, natrium, kreatinin, glukosa puasa, kolesterol total, dan kolesterol HDL), serta elektrokardiogram 12-lead. Untuk pasien tertentu, terutama yang diduga menderita hipertensi sekunder atau kondisi penyerta, ada beberapa pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan, seperti pemeriksaan clearance kreatinin, protein urin 24 jam, pengukuran mikroalbuminuria, asam urat, kalsium, hemoglobin glikosilasi, trigliserida puasa, echokardiografi terbatas, serta pengukuran aktivitas renin dan aldosteron dalam plasma, bila pada pemeriksaan tambahan tidak didapatkan kelainan maka bisa disimpulkan merupakan hipertensi primer (Carretero and Oparil, 2000).

Dalam hal ini, disarankan untuk menggunakan strategi pengukuran tekanan darah di luar klinik (seperti pengukuran tekanan darah sendiri di rumah atau pengukuran tekanan darah ambulatori) untuk mengonfirmasi diagnosis hipertensi jika metode tersebut tersedia. Pengukuran tekanan darah di rumah dapat membantu mendeteksi fenomena seperti "hipertensi jas putih" (tekanan darah tinggi hanya saat berada di klinik) atau "hipertensi terselubung" (tekanan darah normal di klinik tetapi tinggi di luar klinik), serta kasus-kasus lain yang mungkin terjadi (Zoorob, Arif and Morelli, 2000; Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI), 2019).

3.1 COVID-19 dan Hipertensi

Hipertensi merupakan komorbid umum yang sering diderita oleh pasien COVID-19 (C. Wu *et al.*, 2020). Namun beberapa studi menunjukkan bahwa masih ada ketidakjelasan apakah tekanan darah yang tidak terkontrol merupakan faktor

risiko untuk tertular COVID-19 atau apakah tekanan darah yang terkontrol diantara pasien dengan hipertensi merupakan faktor risiko atau tidak. Namun, beberapa organisasi tetap menekankan bahwa mengontrol tekanan darah adalah penting untuk mengurangi beban penyakit (Schiffirin *et al.*, 2020).

Studi yang dilakukan pada 5700 pasien COVID-19, 56.6% meninggal dengan komorbid hipertensi. Sisanya 41,7% obesitas dan 33,8% diabetes. Pasien yang meninggal dengan hipertensi tersebut, sebanyak 32,7% menggunakan ACE2 dan 30,6% menggunakan ARB. Menariknya pasien dengan hipertensi memiliki kemungkinan kecil untuk menerima *invasive mechanical ventilation*. Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan ACE2 dan ARB memiliki persentase kematian lebih tinggi dibandingkan tanpa menggunakan ACE2 dan ARB (Richardson *et al.*, 2020).

Lansia memiliki faktor risiko lebih tinggi untuk terjadi hipertensi. Hipertensi pada lansia ini diduga diakibatkan karena komorbid lain ataupun masalah pada jantung yang menyebabkan terjadinya hipertensi. Hipertensi kronik dapat menyebabkan masalah pada jantung. Ada studi yang menunjukkan bahwa ARB atau ACE2 melindungi dari keparahan dan ada pula studi yang menunjukkan bahwa penggunaan ARB dan ACE2 memiliki risiko untuk terjadinya keparahan.

Studi yang dilakukan pada SARS CoV pada sekitar tahun 2002 dan 2004, menyatakan bahwa reseptor yang ada pada permukaan sel epitel paru berikatan dengan coronavirus. Dipercaya juga bahwa SARS-CoV-2 dan SARS CoV memiliki karakteristik yang sama meskipun berbeda di spike proteinnya. Studi ini menyatakan bahwa dengan kita memblok perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, pasien dapat lebih aman dari kerusakan pada sel paru. Selain

berperan sebagai vasokonstriksi pada siklus RAAS, angiotensin II juga merupakan *pro-inflammatory* yang menyebabkan kerusakan dari permukaan sel paru seperti edema, inflamasi, dan kerusakan jaringan (Kuba *et al.*, 2005).

Kerusakan jaringan pada alveolus menyebabkan berkurangnya pasokan oksigen dalam tubuh. Berkurangnya pasokan oksigen ini diterima sebagai sinyal pada sumsum tulang untuk mengirimkan sel darah merah yang masih belum matang untuk segera dilepaskan. Sel darah muda yang belum matang ini memiliki reseptor ACE2 dan ko-reseptor, TMPRSS2, yang menjadi sarana SARS-CoV-2 menempel dan menginfeksi. Tim Elahi adalah tim pertama di dunia yang menemukan bahwa sel darah merah yang belum matang mengekspresikan reseptor-reseptor ini. Sel darah merah yang masih muda akan rusak setelah ditempel virus yang akhirnya membuat tubuh bekerja lebih keras untuk memenuhi kebutuhan oksigen yang membuat peningkatan tekanan darah (Shahbaz *et al.*, 2021).

Dengan kita mengetahui bahwa angiotensin II merupakan hal yang menyebabkan memperparahnya keadaan, kita dapat menyimpulkan bahwa dengan adanya ACE2 yang bisa mengubah angiotensin II menjadi angiotensin I-VII, pasien dapat terhindar dari pemburukan COVID-19. Penggunaan ARB pada pengobatan COVID-19 dan komplikasinya menyebabkan peningkatan *soluble* ACE2 pada sirkulasi yang dapat berikatan dengan SARS-CoV-2 yang mengurangi kemampuan virus untuk melukai paru dan organ lain (Schiffrin *et al.*, 2020).

Namun dari sisi lain, ada penelitian yang mengatakan bahwa penggunaan ACE inhibitor dan ARB akan meningkatkan reseptor ACE2 di jaringan paru yang dapat berikatan dengan virus dan internalisasi (Fang, Karakiulakis and Roth, 2020).