

**PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP RECOVERY
TIME PADA PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

RIZKI ANANDA ALADIN

1808260061

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

**PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP RECOVERY
TIME PADA PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :

RIZKI ANANDA ALADIN

1808260061

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rizki Ananda Aladin

NPM : 1808260061

Judul Skripsi : Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadap *Recovery Time* Pada Pasien COVID-19 Di Rsup Dr. M. Djamil Padang

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 24 Januari 2022

Rizki Ananda Aladin



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061)
7363488 Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

NAMA : RIZKI ANANDA ALADIN
NPM : 18082600061
JUDUL : PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI
TERHADAP *RECOVERY TIME* PADA PASIEN
COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI
Pembimbing,

(dr. Annisa, MKT)

Penguji 1

Penguji 2

(dr. Ahmad Handayani, M.Ked (Cardio), Sp.JP)

(dr. Irfan Hamdani, Sp.An)

Mengetahui

DEKAN FK UMSU

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FK UMSU

dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K)

dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 2022

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu wa taala karena berkat rahmatNya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat melakukan penelitian untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
2. dr. Annisa, MKT selaku dosen pembimbing saya, yang telah membimbing dan mengarahkan saya serta memberikan dorongan dan masukan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dengan baik.
3. dr. Ahmad Handayani, M.Ked(Cardio),Sp.JP dan dr. Irfan Hamdani Sp.An selaku dosen penguji saya yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
4. dr. Isra Thristy M.Biomed selaku dosen pembimbing akademik saya.
5. Orang tua saya yang tersayang, Ayahanda dr. Aladin Sp.OG, (K) MPH dan Ibunda dr. Nurmalis M.Kes Sp.KKLP atas segala bantuan, bimbingan, dukungan, waktu dan tenaga serta kasih sayang juga doa restu yang telah diberikan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Kakak tersayang drg. Nurul Maulina Aladin dan dr. Syafawani Noor Aladin yang telah memberikan dukungan dan bantuan untuk saya dari segi apapun serta untuk keluarga besar jenjang 40 yang selalu mendoakan saya.
7. Teman baik saya, Gilang Fikri A.Md yang telah ada menemani saya dan menyemangati serta mendukung saya dalam segala hal dan situasi.
8. Sahabat tersayang, Kalista Nabillah Widiya Raran yang selalu bersama saya di kala manapun, mendorong saya dan membantu saya dalam pembuatan skripsi, sehingga skripsi ini bisa selesai. Dan juga Algar Niffari Rais yang bersamanya juga membantu saya dalam pembuatan skripsi ini.
9. Sahabat tersayang, Amelia Ayuni Putri, Tarisa Anandasmara, Popi Latifah Bawean, dan Hikmah Islami atas semua dukungan dan bantuannya selama perjalanan ini. Dan juga teruntuk Dian Shafira yang akan selalu ada bersama saya.

10. Adik tersayang, Virani Mahardika yang selalu mengingatkan, mendukung dan mendorong saya dalam pembuatan skripsi ini maupun dalam hal lainnya,
11. Teman tersayang, Anisa Fadmadani yang banyak membantu dan menolong saya dalam pembuatan skripsi ini.
12. Keluarga Tim Bantuan Medis yang telah menjadi menjadi salah satu bagian kehidupan saya selama pendidikan.
13. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu per satu, yang secara tidak langsung membantu saya dalam pembuatan skripsi ini.
14. Seluruh teman sejawat angkatan 2018 serta adik-adik angkatan 2019 yang telah menyemangati saya, yang juga tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Demikian skripsi ini dibuat, semoga amal baik semua pihak mendapat balasan yang berlipat ganda dari Sang Pencipta, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Saya menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Medan, 24 Januari 2022

Penulis

Rizki Ananda Aladin

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rizki Ananda Aladin

NPM : 1808260061

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

“Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadap *Recovery Time* Pada Pasien COVID-19 Di Rsup Dr. M. Djamil Padang”

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 24 Januari 2022

Yang Menyatakan

Rizki Ananda Aladin

ABSTRAK

Pendahuluan : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), penyakit yang menjadi tantangan global saat ini adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Tingkat severitas dan mortalitas dari penyakit COVID-19 ini ditemukan dipengaruhi oleh adanya komorbiditas atau penyakit penyerta dari penderita. Dan selanjutnya hal ini akan mempengaruhi proses penyembuhan pada pasien itu sendiri. Komorbiditas yang paling umum pada pada pasien COVID-19 adalah hipertensi diikuti oleh diabetes mellitus. Hipertensi disebutkan sebagai faktor predominan dari infeksi COVID-19. Maka untuk menyesuaikan tindakan pengobatan dan pencegahan yang tepat dari COVID-19, penting untuk mengetahui faktor prediktor yang berperan dalam proses penyembuhan penyakit ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh komorbid hipertensi dengan lama *recovery time* pada pasien COVID-19. **Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Diambil sebanyak 84 sampel, yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok hipertensi dan non hipertensi. Data didapatkan dari rekam medis berupa data demografis, karakteristik manifestasi klinis dan waktu konversi PCR ke Negatif. Data dianalisis menggunakan *Chi-Square Fisher Exact*. **Hasil** : Hasil penelitian mendapatkan bahwa antara 2 kelompok, kejadian *recovery time* yang memanjang lebih tinggi pada pasien hipertensi (35,7% vs 16,7%). Hasil analisis bivariat antara hipertensi dan *recovery time* adalah $p = 0.047$ ($p < 0,05$). **Kesimpulan** : Terdapat adanya hubungan antara hipertensi dengan *recovery time*.

Kata Kunci : COVID-19, Durasi Pemulihan, Hipertensi, Pembersihan virus

Abstract

Introduction: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), that is currently a global challenge is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The severity and mortality rate of COVID-19 was found to be influenced by the presence of comorbidities from the patient. And thus will affect the healing process in the patient itself. The most common comorbidity in COVID-19 patients is hypertension, followed by diabetes. Hypertension was mentioned as the predominant factor of COVID-19 infection. Therefore to adjust the appropriate treatment and prevention measures of COVID-19, it is important to know the predictor factors that play a role in the healing process of this disease. This study aimed to determine whether there is an effect of hypertension with recovery time in COVID-19 patients. **Methods**: This is an analytical research with the approach of cross-sectional. A total of 84 samples were taken which were divided into two groups, namely hypertensive and non-hypertensive groups. Data obtained from medical records consist of demographic data, characteristics of clinical manifestations and negative PCR conversion time. Data were analyzed using *Chi-Square Fisher Exact*. **Results**: The results showed that between the 2 groups, the incidence of prolonged recovery time was higher in hypertensive patients (35.7% vs. 16.7%). The result of bivariate analysis between hypertension and recovery time was $p = 0.047$ ($p < 0.05$). **Conclusion** : There is an association between hypertension and recovery time.

Keyword : COVID-19, Hypertension, Recovery Time, Viral clearance

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
1.5 Hipotesis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 COVID-19	5
2.1.1 Coronavirus	5
2.1.2 Definisi COVID-19.....	8
2.1.3 Epidimiologi COVID-19	9
2.1.4 Transmisi COVID-19	11
2.1.5 Patofisiologi COVID-19.....	11
2.1.6 Gejala COVID-19.....	12
2.1.7 Penegakan Diagnosis COVID-19	13
2.1.8 Derajat Gejala COVID-19	13
2.1.9 Kriteria Sembuh.....	14
2.1.10 Komorbiditas & COVID-19	14
2.2 Hipertensi.....	16
2.2.1 Epidimiologi Hipertensi.....	16
2.2.2 Definisi Hipertensi	17
2.2.3 Hubungan Hipertensi dengan COVID-19	17
2.3 Durasi Pemulihan.....	20
2.4 Kerangka Teori	21
2.5 Kerangka Konsep.....	21
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Definisi Operasional.....	22
3.2 Jenis Penelitian.....	22
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	22

3.3.1 Waktu Penelitian.....	22
3.3.2 Tempat Penelitian	23
3.4 Populasi dan Sampel.....	23
3.4.1 Populasi.....	23
3.4.2 Sampel.....	24
3.5 Prosedur dan Pengambilan Besar Sampel	24
3.5.1 Teknik Pengambilan Sampel	24
3.5.2 Besar Sampel	24
3.5.3 Kriteria Inklusi & Eksklusi.....	25
3.5.4 Identifikasi Variabel	25
3.6 Teknik Pengumpulan Data	25
3.7 Pengolahan dan analisis data.....	26
3.7.1 Pengolahan Data	26
3.7.2 Analisis Data.....	27
3.8 Alur Penelitian	28
BAB 4 HASIL PENELITIAN	29
4.1 Hasil Penelitian.....	29
4.1.1 Analisis Univariat.....	29
4.1.2 Analisis Bivariat.....	31
4.2 Pembahasan.....	31
4.3 Keterbatasan Penelitian	38
BAB 5 KESIMPULAN & SARAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	22
Tabel 3.2 Waktu Penelitian	23
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Sampel.....	29
Tabel 4.2 Distribusi Karakteristik Sampel berdasarkan Manifestasi Klinis.....	30
Tabel 4.3 Hubungan Hipertensi dengan Recovery Time.....	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Master.....	46
Lampiran 2 Data Olahan SPSS Versi 25,0.....	54
Lampiran 3 Ethical Clearance.....	59
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian.....	60
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian dari Rumah Sakit.....	61
Lampiran 6 Biodata Penulis.....	62
Lampiran 7 Artikel Publikasi.....	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sejarah Coronavirus.....	6
Gambar 2.2 Struktur Coronavirus.....	7
Gambar 2.3 Peta Sebaran COVID-19 di Indonesia.....	10
Gambar 2.4 Komorbiditas pada pasien COVID-19 di Indonesia.....	15
Gambar 2.5 Patofisiologi penyakit jantung pada infeksi covid- 19.....	19
Gambar 2.6 Kerangka Teori	21
Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian.....	21

DAFTAR SINGKATAN

ACEis	: <i>ACE inhibitor (ACEis) / ACEI</i>
Ang (1-7)	: Angiotensin (1-7)
ARBs	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
DPJP	: Dokter Penanggung Jawab Pelayanan
IL6	: Interleukin-6
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Akut
MOF	: <i>Multiple Organ Failure</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i>
RDT-Ag	: <i>Rapid Diagnostic Test-Antigen</i>
rRT-PCR	: <i>real-time fluorescence polymerase chain reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 adalah penyakit yang menjadi tantangan global saat ini, karena tingkat penyebarannya yang sangat pesat. Virus ini termasuk dalam kelas beta-coronavirus, bersama dengan *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS)* yang sebelumnya menjadi epidemi pada satu dekade yang lalu.¹ COVID-19 ini berawal dari munculnya wabah pneumonia di Wuhan, Provinsi Hubei, China yang pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019. Peneliti mengidentifikasi virus penyebab pneumonia yaitu sebuah novel coronavirus, 2019-nCoV yang kemudian berubah menjadi SARS-CoV-2.²

Penyebaran virus SARS-Cov-2 terjadi begitu cepat ke berbagai belahan dunia, dan pada tanggal 30 Januari 2020, wabah coronavirus ini diumumkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD) atau *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* oleh Direktur Jendral WHO. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan wabah ini sebagai pandemi dengan nama COVID-19.³ Dari data oleh *John Hopkins University* di 220 negara di dunia, sampai saat ini telah dilaporkan sekitar 172,3 juta kasus konfirmasi COVID-19 dan tercatat sebanyak 3,7 juta kematian sejak kasus pertama di tahun 2019.²

Di Asia Tenggara, dengan kasus konfirmasi 32 juta dan kasus meninggal 418 ribu (1,3%).⁴ Indonesia menduduki urutan pertama dengan kasus terbanyak 1,8 juta (24%), dan urutan kedua *Mortality Rate* tertinggi setelah Philipina yaitu sekitar 192.82 dengan 51 ribu kematian.²

Kasus COVID-19 terdeteksi pertama kali di Indonesia pada 2 Maret 2020 di Depok, dengan jumlah 2 orang terkonfirmasi positif.⁵ Kemudian penyebaran terjadi ke seluruh wilayah di Indonesia, tak terkecuali ke Pulau Sumatera. Sumatera Barat sebagai salah satu provinsi yang terkena, memiliki urutan ke-11 di

Indonesia dan urutan ke-2 di Sumatera setelah Riau dengan kasus positif 45.617 (1,5%), dengan tingkat kesembuhan (45.617).⁶

Sebagai salah satu kota yang paling terkena dampak COVID-19 di Provinsi Sumatera Barat, Kota Padang dinilai memiliki komorbiditas yang tinggi. Berdasarkan profil kesehatan Kota Padang tahun 2019, sebaran kasus penderita dengan komorbid ditemukan di semua kecamatan di Kota Padang.⁷

Komorbiditas adalah penyakit penyerta yang menggambarkan adanya penyakit lain yang dialami selain penyakit utama. Berdasarkan temuan penelitian oleh Guan *et al*, pasien dengan komorbiditas memiliki severitas penyakit yang lebih berat dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komorbid. Banyak dari hasil prognosis buruk pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan kondisi komorbiditas kardiovaskular.⁸ Studi oleh Guan *et al*, menemukan bahwa hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum pada pada pasien COVID-19 yaitu (16,9%), diikuti oleh diabetes (8,2%), penyakit kardiovaskular (3,7%), penyakit serebrovaskular (1,9%), PPOK (1,5%) dan keganasan (1,1%).⁹ Hipertensi diidentifikasi sebagai faktor dominan infeksi COVID-19. Banyak asumsi bahwa orang dengan tekanan darah tidak stabil umumnya mengkonsumsi banyak inhibitor *renin angiotensin aldosterone system (RAAS)* seperti ACE-2 yang terkait dengan peningkatan kerentanan infeksi oleh Coronavirus ini. Dalam beberapa penelitian, pasien COVID-19 dengan hipertensi dikaitkan dengan hasil kesehatan yang buruk, lama rawat di rumah sakit yang lebih lama, dan masuk ICU.¹⁰ Hubungan antara hipertensi dengan mortalitas atau severitas pada pasien COVID-19 sebagian besar dapat dijelaskan oleh peningkatan usia dan prevalensi penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi. Keduanya merupakan faktor risiko yang terkenal untuk kematian pada pasien kritis.¹¹

Hipertensi sendiri merupakan penyakit yang sangat umum dan paling banyak disandang masyarakat. Di Indonesia, hipertensi memiliki prevalensi yang tinggi, sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas tahun 2013.¹² Di Indonesia, saat ini hipertensi menduduki peringkat pertama penyakit komorbid pada pasien COVID-19 terbanyak yaitu sekitar 50% yang diikuti oleh DM 36,5%, dan penyakit jantung 7,5%. Dengan tingkat kematian dan tingkat kesembuhan

Hipertensi, DM dan Penyakit Jantung berturut turut yaitu 9,4%, 9,8%, 5,5% dan 40%, 26,4%, 11,8%.⁶

Sebuah penelitian di Ethiopia dengan 306 sampel penderita COVID-19 dengan komorbid, dimana Hipertensi dan DM menjadi komorbid dominan kedua dan ketiga mendapatkan bahwa memiliki satu atau lebih penyakit penyerta secara signifikan menunda pembersihan virus (*Viral Clearance*) dari tubuh sekitar 93% lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komorbid.¹³

Durasi pemulihan (*Recovery Time*) didefinisikan sebagai jumlah hari antara tes rRT-PCR pertama positif untuk SARS-CoV-2 dan dua hasil negatif berturut-oleh rRT-PCR di 24 jam. *Recovery Time* memiliki definisi yang sama dengan *Viral Clearance Time (VCT)*.¹³ Studi oleh Liping *et al* menunjukkan bahwa hipertensi dan Level trigliserida adalah salah faktor penting yang berhubungan dengan *viral clearance*.¹⁴ Bukti yang menunjukkan durasi pemulihan (*Recovery Time*) dari COVID-19 diperlukan untuk menyesuaikan tindakan pengobatan dan pencegahan yang tepat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara lama waktu pemulihan dari infeksi SARS-CoV-2 dengan hipertensi di antara pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh komorbid hipertensi dalam lama proses *recovery time* pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh komorbid hipertensi dengan lama *recovery time* pada pasien COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Melihat gambaran demografis pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi.
- Mendeskripsikan karakteristik pasien covid dengan komorbid hipertensi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dari penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memberikan sumbangan informasi mengenai Coronavrius Disease 2019 (COVID-19). Informasi ini dapat digunakan sebagai acuan dalam mengembangkan ilmu pengetahuan penelitian lebih lanjut mengenai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat umum, menambah ilmu pengetahuan dan wawasan bagi peneliti, maupun sebagai bahan pertimbangan untuk pengembangan ilmu yang berhubungan dengan penelitian terkait bagi peneliti lain.

1.5 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat adanya hubungan komorbid hipertensi dengan lama proses *recovery time* pada pasien COVID-19

H1 : Terdapat hubungan komorbid hipertensi dengan lama proses *recovery time* pada pasien COVID-19

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Coronavirus

2.1.1.1 Epidemiologi Coronavirus

Coronavirus (CoVs) adalah virus RNA rantai tunggal sense positif berselubung dari famili virus yang sangat beragam. Virus ini menginfeksi manusia, dan mamalia lainnya serta spesies burung, termasuk hewan peliharaan. Coronavirus termasuk spesies virus milik ordo *Nidovirales*, yang terdiri dari beberapa famili yaitu *Coronaviridae*, *Arteriviridae*, *Roniviridae* dan *Mesoniviridae*.¹⁵ Famili *Coronaviridae* memiliki genom yang terbesar di antara empat famili tersebut yaitu, berkisar dari 26 hingga 32 kb. Famili virus *Coronaviridae* menjadi dua subfamili, *coronavirinae* dan *torovirinae*. Subfamili *Coronavirinae* dibagi lagi menjadi 4 genera yaitu *alpha (a)*, *beta (b)*, *gamma (c)* dan *delta (d)* coronavirus. Alphacoronavirus dan betacoronavirus secara eksklusif menginfeksi spesies mamalia sedangkan gammacoronavirus dan deltacoronavirus memiliki jangkauan host yang lebih luas yang mencakup spesies burung.¹⁶

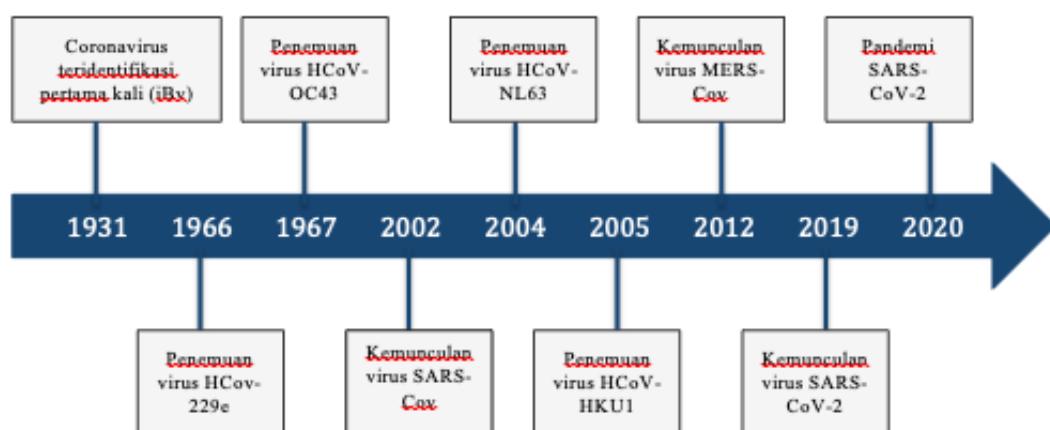
Coronavirus yang diidentifikasi pertama kali adalah *infectious bronchitis virus (iBv)* pada tahun 1931. Kemudian, pada tahun 1966 dan 1967 ditemukan coronavirus yang menginfeksi manusia pertama yaitu *HCov-229e* dan *HCov-OC43*.¹⁶ Pada tahun 2002, terjadi sebuah sindrom pernapasan akut, *Severe acute respiratory syndrome (SARS)* di provinsi Guangdong, Cina. Virus ini dikonfirmasi sebagai subgroup dari Betacoronavirus lalu diberi nama SARS-CoV. Pasien yang terinfeksi menunjukkan gejala pneumonia dengan kerusakan alveolar yang menyebar dan menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). SARS yang awalnya muncul di Guangdong kemudian menyebar cepat dan menginfeksi lebih dari 8000 orang dan menyebabkan 776 meninggal.¹⁷

Epidemi SARS yang diikuti oleh peningkatan jumlah skrining dan *sequencing* virus, mengarah kepada identifikasi dari virus *HCov- NL63* dan *HCov- HKu1* pada tahun 2004 dan 2005. Berbeda dengan SARS, virus *HCov-229e*, *HCov-OC43*, *HCov- NL63* dan *HCov- HKu1* hanya menyebabkan gejala

saluran pernapasan atas ringan pada seseorang yang imunokompeten, meskipun beberapa di antaranya bisa menyebabkan infeksi yang parah pada bayi, anak kecil dan orang tua.¹⁶

Satu dekade kemudian, beberapa warga negara Arab Saudi didiagnosis terinfeksi virus corona lain. Virus yang terdeteksi dikonfirmasi sebagai anggota coronavirus dan dinamakan sebagai *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*. WHO melaporkan bahwa MERS-coronavirus menginfeksi lebih dari 2428 individu dan 838 kematian.¹⁸ MERS-CoV juga termasuk dalam anggota subkelompok beta-coronavirus. Infeksi MERS-CoV dimulai dari cedera pernapasan bagian atas ringan dan berlanjut menjadi penyakit pernapasan yang parah. Mirip dengan SARS-coronavirus, pasien yang terinfeksi MERS-coronavirus menderita pneumonia, yang diikuti oleh ARDS dan gagal ginjal.¹⁸

Di akhir tahun 2019, di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina mengalami wabah virus corona baru yang menyebabkan kematian dari delapan ratus lebih orang dan menginfeksi lebih dari tujuh puluh ribu individu dalam lima puluh hari pertama epidemi. Wabah ini dilaporkan dimulai dari pasar Seafood Hunan (*wet market*) dan dengan cepat menginfeksi lebih dari 50 orang. Dari analisis berbasis urutan isolat dari pasien, virus diidentifikasi sebagai novel coronavirus.¹⁶



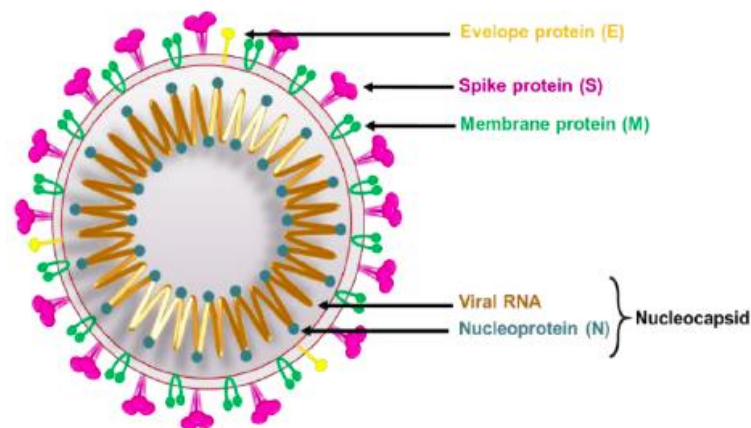
Gambar 2.1 Sejarah Coronavirus¹⁶

Virus ini kemudian ini dinamakan sebagai coronavirus Wuhan atau novel 2019 coronavirus (*2019 nCov*) oleh para peneliti Tiongkok. Dan oleh *The*

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) virus ini dinamakan sebagai SARS-CoV-2.¹⁷

2.1.1.2 Struktur Coronavirus

Coronavirus adalah virus yang berselubung dengan virion bulat dan terkadang pleiomorfik dan berdiameter sekitar 80 hingga 120 nm. Virus corona juga mengandung untai positif RNA, dan memiliki genom RNA terbesar (sekitar 30 kb). Virus Corona (SARS-Cov-2) pada umumnya adalah virus besar yang mengandung untai tunggal Genom RNA sense-positif yang dilindungi oleh membran di dalam membrane amplop di dalam virus. Membran virus ditutupi dengan *spike* glikoprotein yang memberi coronavirus penampilan seperti mahkota (corona). Virus Corona mengkode lima protein struktural di dalam genomnya. Lima Protein ini adalah *Spike (S)*, Membran (*M*), glikoprotein *Envelope (E)*, Hemagglutinin Esterase (*HE*) dan Protein nukleokapsid *N*. Protein *envelope* dan protein *N* virus tertanam di semua virion, tetapi *HE* hanya ada dalam beberapa betacoronavirus saja.¹⁹



Gambar 2.2 Struktur Coronavirus²⁰

Protein spike (*S Protein*) memiliki peran utama dalam perlekatan sel, pengenalan antigen, fusi virus, dan induksi netralisasi antibodi. Protein transmembran tipe I ini dibelah menjadi dua subunit *S1* dan *S2*. Wilayah *S1* terletak di bagian terminal-N, membentuk ektodomain, dan memungkinkan pengenalan dan pengikatan ke reseptor selulernya. Wilayah ini terdiri dari empat

domain (A, B, C, dan D) dan sel *Receptor Binding Domains (RBD)*, yang terletak di domain S1. Selain itu, subunit S1 ini mengandung sebagian besar epitop yang dikenali dengan menetralkan antibodi selama infeksi. Tidak seperti coronavirus manusia lainnya SARS-CoV, dan beberapa coronavirus terkait SARS berinteraksi langsung dengan *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* melalui B Domain (SB) untuk memasuki sel target.²⁰

2.1.2 Definisi COVID-19

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang sangat menular yang disebabkan oleh jenis coronavirus yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, yang berawal dari Wuhan, China.

Definisi kasus COVID-19 menurut MENKES, dibagi atas beberapa klasifikasi yaitu kasus suspek, kasus probabel, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang.⁵

1. Kasus Suspek

Kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Memenuhi salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologis
 1. Kriteria klinis: a) Demam akut dan batuk; atau b) Minimal 3 gejala dari: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran
 2. Kriteria Epidemiologis: Seseorang yang pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat : a) Tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan; atau b) Tinggal atau bepergian di wilayah Indonesia yang dengan transmisi lokal; atau c) Bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan atau d) Kontak dengan kasus konfirmasi/probable COVID-19
- b. Memiliki ISPA Berat

- c. Memiliki gejala anosmia akut (hilangnya kemampuan indra penciuman) / ageusia (hilangnya kemampuan indra perasa) dengan tidak ada penyebab lain yang teridentifikasi

2. Kasus Probable

Kasus Probable adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan terdapat salah satu kriteria berikut: a) Pemeriksaan laboratorium *Nucleic Acid Amplification Test (NAAT)* atau RDT-Ag tidak dilakukan, atau b) Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi atau bukan COVID-19

3. Kasus Terkonfirmasi

Kasus Terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria: a) Pemeriksaan laboratorium NAAT positif. b) Memenuhi kriteria kasus suspek/kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif c) Hasil pemeriksaan RDT-Ag positif.

2.1.3 Epidimiologi COVID-19

Pada bulan Desember 2019, di Wuhan, ibu kota provinsi Hubei dan pusat transportasi utama, China mulai datang ke rumah sakit lokal dengan pneumonia parah yang tidak diketahui etiologinya. Banyak dari kasus awal memiliki paparan terhadap pasar grosir makanan laut Huanan yang juga memperdagangkan hewan hidup. Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok memberi tahu wabah itu kepada WHO dan pada 1 Januari pasar makanan laut Huanan ditutup. Pada tanggal 7 Januari virus itu diidentifikasi sebagai coronavirus yang memiliki >95% homologi dengan virus corona kelelawar dan > 70% kemiripan dengan SARS-CoV. ¹⁹ Kemudian virus ini dinamakan sebagai sebuah penyakit COVID-19. Awalnya, pasien yang terinfeksi mengacu kepada orang-orang yang mungkin telah mengunjungi pasar seafood dimana hewan hidup dijual ataupun mengkonsumsi hewan yang sudah terinfeksi sebagai sumber makanan. Namun, investigasi lebih lanjut mengungkapkan bahwa beberapa individu terinfeksi tanpa catatan mengunjungi pasar seafood tersebut. Hal ini menunjukkan kemampuan penyebaran virus dari manusia ke manusia.

Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Setelah Thailand, negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain.⁵ Di Indonesia, pasien COVID-19 yang teridentifikasi pertama kali yaitu pada tanggal 2 Maret 2020, dimana penderita mengeluh demam, batuk dan sesak nafas setelah kontak dengan seseorang warga Negara asing (WNA) asal Jepang yang tinggal di Malaysia.²¹ Sejak saat itu COVID-19 menyebar pesat di seluruh Indonesia.



Gambar 2.3 Peta sebaran COVID-19 di Indonesia⁴

Dari data oleh Universitas John Hopkins menunjukkan bahwa *Indonesia* merupakan negara dengan kasus COVID-19 terbanyak di *Asia Tenggara*.² Menurut data Komite penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi nasional, sampai saat ini Indonesia memiliki total kasus yang konfirmasi sebanyak 2.135.99, dengan kasus terbanyak diduduki oleh DKI Jakarta (23%) dan selanjutnya diikuti oleh Jawa Barat(17,4%) dan Jawa Tengah(11,5%). Sedangkan di Pulau Sumatera kasus terbanyak berada di Riau (68,154 3.4%) yang disusul oleh Sumatera Barat (9,206 (2.4%) dan Sumatera Utara (34,869 (1.7%).⁶

2.1.4 Transmisi COVID-19

Virus Corona, SARS-CoV-2, diyakini berasal dari zoonosis, tetapi juga dapat ditularkan melalui saluran pernapasan, melalui kontak langsung, dan bisa juga melalui feses maupun air yang terkontaminasi. Infeksi ditularkan melalui droplet yang dihasilkan saat batuk dan bersin oleh pasien bergejala dan juga dapat ditularkan dari orang tanpa gejala dan sebelum timbulnya gejala.²² Pedoman dari otoritas kesehatan Tiongkok menjelaskan tiga rute transmisi utama untuk COVID-19²³ yaitu : 1) penularan droplet, 2) transmisi kontak, dan 3) transmisi aerosol. Transmisi droplet terjadi ketika droplet dari pernapasan seorang penderita terhirup oleh individu dalam jarak dekat. Transmisi kontak mungkin terjadi ketika subjek menyentuh permukaan atau benda yang terkontaminasi virus dan selanjutnya menyentuh mulut, hidung, atau mata, dan penularan secara aerosol terjadi ketika droplet pernapasan bercampur ke udara, membentuk aerosol dan dapat menyebabkan infeksi ketika dihirup ke dalam paru-paru dalam lingkungan yang relatif tertutup.²³

2.1.5 Patofisiologi COVID-19

Virus SARS-CoV memiliki sel target pada host yang sama dengan SARS-CoV-2 di tahun 2002, yaitu *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*. ACE2 itu sendiri terdapat berbagai organ seperti jantung, paru-paru, ginjal, dan saluran pencernaan. Satu-satunya perbedaan diantara kedua virus SARS ataupun SARS-CoV-2 adalah afinitas ACE2 lebih tinggi pada SARS-CoV-2, yang menjelaskan tingkat kontaminasinya yang tinggi dibandingkan SARS-CoV.²⁰ Untuk memungkinkan virus fusi dengan membran host, ini memerlukan pengikatan reseptor ACE2 dan pembelahan oleh protease serin TMPRSS2. Protease seluler lain, misalnya furin memfasilitasi entri yang bergantung pada pH melalui jalur endositik. Rute masuk yang dominan adalah *cell type-specific* dan juga bergantung pada ketersediaan protease terpilih. Setelah *uncoating* dan pelepasan RNA virus ke dalam sitoplasma sel, translasi *open reading frame 1a (ORF1a)* dan ORF1ab menghasilkan poliprotein pp1a dan pp1ab. Kemudian selanjutnya akan diproses oleh protease virus (dikodekan oleh ORF1a untuk menghasilkan 16

protein nonstructural). Pembentukan kompleks RNA *replicase-transcriptase complex (RTC)* menggunakan retikulum endoplasma kasar, (*ER*)-*derives memberane*. RTC mendorong sintesis RNA sense (-). Salinan RNA *full length* (-) dari genom menyediakan template untuk genom (+) RNA *full length*. Transkripsi selanjutnya menghasilkan subset subgenomic RNA, termasuk yang mengkode semua protein struktural dan maupun aksesori. Protein struktural yang diterjemahkan dan RNA genomik dirakit menjadi nukleokapsid virus dan amplop di kompartemen perantara Retikulum Endoplasma-Golgi, dan kemudian dilepaskan ke dalam nukleokapsid virus dan berkembang di dalam Retikulum Endoplasma, kemudian virus melepaskan virion nya dengan eksositosis dan menginfeksi yang lain.²⁴

Saluran pernapasan merupakan tempat infeksi yang paling penting, tetapi dilaporkan bahwa SARS-CoV mempengaruhi beberapa organ dalam tubuh manusia seperti paru-paru, jantung, limpa, kelenjar getah bening, hati, otak, saluran pencernaan, dan pembuluh darah. Efek patologis dari SARS-CoV mungkin merupakan hasil dari tindakan sitopatik langsung yang disebabkan oleh replikasi lokal yang dimediasi virus atau tindakan tidak langsung, yang merupakan hasil dari kegagalan pernapasan dan reaksi berlebihan dari sistem imun tubuh.²⁰

2.1.6 Gejala COVID-19

Gejala klinis COVID-19 bervariasi, mulai dari keadaan asimtomatik hingga sindrom gangguan pernapasan akut dan disfungsi multi organ. Masa inkubasi rata-rata untuk SARS-CoV-2 diperkirakan 5,1 hari, dan sebagian besar pasien akan mengalami gejala dalam 11,5 hari setelah infeksi.²⁵ Diperkirakan 17,9% hingga 33,3% pasien yang terinfeksi tetap asimtomatik. Pasien simtomatik biasanya datang dengan demam, batuk, dan sesak napas, dan bisa juga dengan sakit tenggorokan, anosmia, dysgeusia, anoreksia, mual, malaise, mialgia, dan diare.²⁶

COVID-19 dapat dianggap sebagai penyakit virus sistemik dikarenakan kemampuan virus dalam menyebabkan disfungsi multi organ. Terdapat adanya

manifestasi extrapulmonal seperti manifestasi pada ginjal, jantung, gastrointestinal, hepatobilier, endokrin, neurulogik, hingga kulit oleh infeksi SARS-CoV-2 ini.²⁰

2.1.7 Penegakan Diagnosis COVID-19

COVID-19 dinilai dengan melihat kriteria secara klinis, radiologis, maupun secara epidemiologis, tetapi prosedur yang telah disarankan untuk menegakkan diagnosis COVID-19 adalah dengan melakukan *real-time fluorescence polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mendeteksi asam nukleat SARS-CoV-2 dalam specimen sputum, swab tenggorokan, dan sekret saluran pernapasan bagian bawah.²⁷ Adapun aturan pemeriksaan PCR Swab menurut PDPI²⁸ yaitu 1) Pengambilan swab di hari pertama dan kedua untuk penegakan diagnosis. Jika pemeriksaan di hari pertama sudah positif, tidak perlu lagi pemeriksaan di hari kedua, jika pemeriksaan di hari pertama negatif, maka diperlukan pemeriksaan di hari berikutnya; 2) Pada pasien yang dirawat inap, pemeriksaan PCR dilakukan sebanyak tiga kali selama perawatan; 3) Untuk kasus tanpa gejala, ringan, dan sedang tidak perlu dilakukan pemeriksaan PCR untuk follow-up; 4) Untuk PCR follow-up pada kasus berat dan kritis, dapat dilakukan setelah sepuluh hari dari pengambilan swab yang positif; 5) Pemeriksaan PCR tambahan dapat dilakukan dengan disesuaikan kondisi kasus sesuai pertimbangan DPJP dan kapasitas di fasilitas kesehatan masing-masing bila diperlukan; 6) Untuk kasus berat dan kritis, bila setelah klinis membaik, bebas demam selama tiga hari namun pada follow-up PCR menunjukkan hasil yang positif, kemungkinan terjadi kondisi positif persisten yang disebabkan oleh terdeteksinya fragmen atau partikel virus yang sudah tidak aktif. Nilai *Cycle Threshold (CT) value* dipertimbangkan untuk menilai infeksius atau tidaknya virus.

2.1.8 Derajat Gejala COVID-19

National Institutes of Health (NIH) mengeluarkan pedoman yang mengklasifikasikan COVID-19 menjadi lima jenis berbeda²⁹ yaitu: 1.) Asintomatik atau Presintomatik: Individu dengan tes SARS-CoV-2 positif tanpa

gejala klinis yang konsisten dengan COVID-19. 2) Derajat ringan: Individu yang memiliki gejala COVID-19 seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, diare, anosmia, atau dysgeusia tetapi tanpa sesak napas atau Radiografi yang tidak normal. 3) Derajat sedang: Individu yang memiliki gejala klinis atau adanya bukti radiologis penyakit saluran pernapasan bawah dan yang memiliki saturasi oksigen (SpO₂) 94% udara ruangan. 4) Derajat berat: Individu yang memiliki (SpO₂) 94% udara ruangan; rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi, (PaO₂/FiO₂) <300 dengan takipnea dengan frekuensi pernapasan >30 kali/menit atau infiltrat paru >50%. 5) Kritis: Individu yang mengalami gagal napas akut, syok septik, dan/atau disfungsi organ multipel. Pasien dengan penyakit COVID-19 yang parah dapat menjadi sakit kritis dengan perkembangan ARDS yang cenderung terjadi sekitar satu minggu setelah timbulnya gejala.²⁹

2.1.9 Kriteria Sembuh

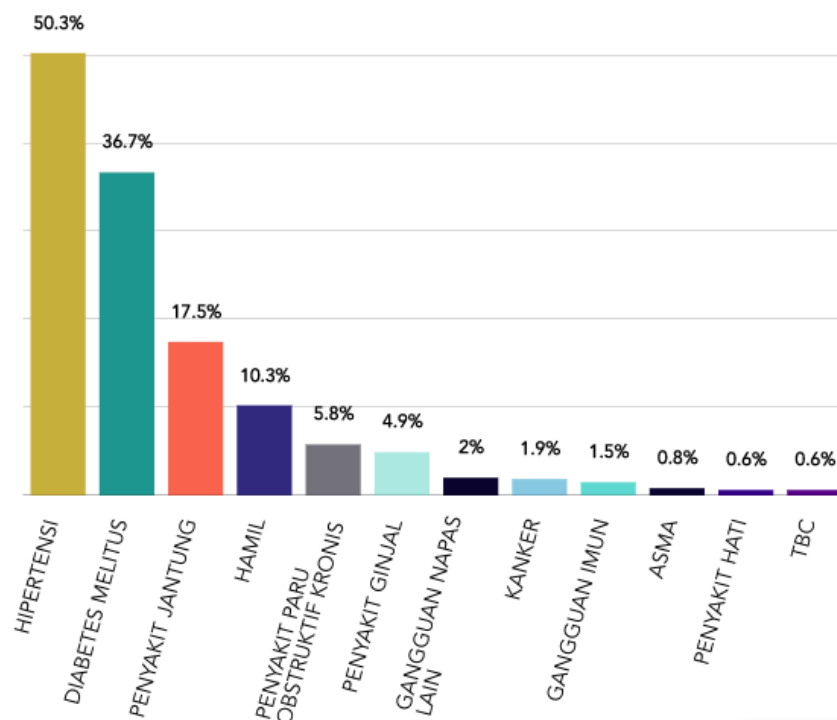
Menurut Kemenkes, Pasien dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi berdasarkan penilaian dokter di fasyankes atau DPJP lalu dikeluarkan surat pernyataan selesai pemantauan. Pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis dapat memiliki hasil pemeriksaan follow up RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus COVID-19 walaupun virus sudah tidak infeksius lagi. Penentuan sembuh dilakukan berdasarkan hasil assessmen yang dilakukan oleh DPJP.⁵

Kriteria sembuh pada pasien Simptomatik/ dirawat COVID-19 menurut CDC Amerika adalah hasil rRT-PCR negatif dari setidaknya 2 kali berturut-turut dengan swab nasofaring/ tenggorokan yang dikumpulkan 24 jam terpisah dan dengan resolusi demam tanpa penggunaan pengobatan antipiretik, serta perbaikan tanda-tanda dan gejala.³⁰

2.1.10 Komorbiditas & COVID-19

Komorbiditas atau penyakit penyerta merupakan salah satu faktor resiko pada pasien COVID-19. Komorbiditas tertentu pada pasien COVID-19 akan

menyebabkan kerusakan paru yang berat dan hal ini dikaitkan dengan adanya peningkatan risiko infeksi, *outcomes* yang lebih buruk pada pasien dan mortalitas.³¹ Komorbiditas tertentu tersebut antara lain penyakit endokrin, penyakit pernapasan, penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, penyakit gastrointestinal, imunodefisiensi, kanker, hipertensi, serta gangguan neurologis³² Komorbiditas mengacu pada penyakit sebelumnya yang secara bersamaan hadir di antara pasien yang dikonfirmasi dengan COVID-19. Penyakit penyerta yang dilaporkan di antara pasien COVID-19 di Indonesia adalah hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular (selain hipertensi), penyakit paru obstruktif kronik, masalah pernapasan lainnya, penyakit ginjal, asma, kanker, TBC, penyakit hati, dan gangguan imun.³³ Sedangkan komorbiditas yang paling banyak di derita oleh pasien COVID-19 di Indonesia adalah hipertensi yaitu sekitar 50,3%. Dan selanjutnya diikuti oleh DM (36,7%) dan Penyakit Jantung (17,5%).⁴



Gambar 2.4 Komorbiditas pada pasien COVID-19 di Indonesia⁶

Dijelaskan bahwa pasien dengan komorbiditas memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih besar dibandingkan dengan mereka yang tidak.⁹ *Multiple* komorbid atau multimorbiditas didefinisikan sebagai koeksistensi beberapa

kondisi kesehatan dengan kata lain, adanya dua atau lebih penyakit kronis pada seorang individu.³⁴ Terdapat peningkatan risiko prognosis yang buruk secara signifikan pada pasien dengan dua atau lebih penyakit penyerta dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki, atau hanya memiliki satu komorbiditas. Dalam hal ini jumlah komorbiditas yang lebih banyak berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 yang lebih besar juga.⁹ Dijelaskan bahwa pembersihan virus SARS-CoV-2 lebih mungkin tertunda antara pasien COVID-19 dengan setidaknya satu penyakit penyerta dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki penyakit penyerta, dimana hal ini akan memperpanjang *recovery time*.¹³

2.2 Hipertensi

2.2.1 Epidimiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dan merupakan salah satu penyebab utama kematian dini di seluruh dunia. Diperkirakan 1,13 miliar orang di seluruh dunia menderita hipertensi. Pada tahun 2015, survei menunjukkan bahwa 1 dari 4 wanita dan 1 dari 5 pria menderita hipertensi. Kurang dari 1 dari 5 orang memiliki hipertensi yang terkontrol dengan baik dan lebih dari 9 juta kematian terkait dengan hipertensi.³⁵ Prevalensi global untuk hipertensi telah meningkat secara dramatis selama dua dekade terakhir. Epidemi global hipertensi juga tidak luput dari negara-negara Asia Tenggara. Sekitar sepertiga orang dewasa di Asia Tenggara saat ini telah didiagnosis dengan hipertensi, dan diperkirakan 1,5 juta kematian terkait dengan hipertensi setiap tahunnya.³⁶ Di Indonesia, angka prevalensi hipertensi telah meningkat dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada 2018.³⁷ Sebuah studi menunjukkan bahwa etnis tertentu dikaitkan dengan hipertensi. Dijelaskan juga bahwa pendidikan rendah dan tingkat sosial ekonomi di antara penduduk perkotaan berkaitan dengan kejadian hipertensi. Faktor lainnya antara lain BMI tinggi, peningkatan lingkaran pinggang, dislipidemia, dan merokok.³⁶

2.2.2 Definisi Hipertensi

Hipertensi ditegakkan bila Tekanan Darah Sistolik (TDS) ≥ 140 mmHg dan/atau Tekanan Darah Diastolik (TDD) ≥ 90 mmHg pada pengukuran di klinik atau fasilitas layanan kesehatan. Klasifikasi tekanan darah klinik dibagi menjadi :

- 1) Optimal, yaitu TDS < 120 dan TDD < 80 mmHg;
- 2) Normal, dimana TDS 120 - 129 dan/atau TDD 80-84 mmHg;
- 3) Normal tinggi, yaitu TDS 130-139 mmHg dan/atau TDD 85-89 mmHg ;
- 4) Derajat 1, dengan TDS 140-159 mmHg dan/atau TDD 90-99 mmHg;
- 5) Derajat 2, dengan TDS 160-179 mmHg dan/atau TDD 100-109 mmHg;
- 6) Derajat 3, dengan TDS ≥ 180 mmHg dan/atau TDD ≥ 110 mmHg;
- 7) Hipertensi sistemik terisolasi, dimana TDS ≥ 140 mmHg dan TDD < 90 mmHg.³⁸

Derajat hipertensi menentukan inisiasi pengobatan dan risiko kardiovaskular bagi penderita hipertensi.

2.2.3 Hubungan Hipertensi dengan COVID-19

Guan *et al.* melaporkan bahwa hipertensi merupakan faktor resiko tertinggi dari infeksi COVID-19. Dari 1590 pasien COVID-19 yang diteliti, ditemukan sekitar 269 (16,9%) orang memiliki komorbid hipertensi.⁹ Penelitian oleh Zhou *et al.*, komorbiditas yang paling sering dilaporkan adalah pada pasien COVID-19 secara berturut-turut adalah hipertensi (30%), diabetes mellitus (19%), dan penyakit jantung koroner (PJK, 8%).³⁹ Menurut karakteristik klinisnya, telah terbukti bahwa COVID-19 dengan derajat berat sering terjadi pada pasien dengan komorbid, dalam hal ini termasuk hipertensi.⁴⁰ Hal ini menunjukkan terdapatnya kaitan antara COVID-19 dan hipertensi.

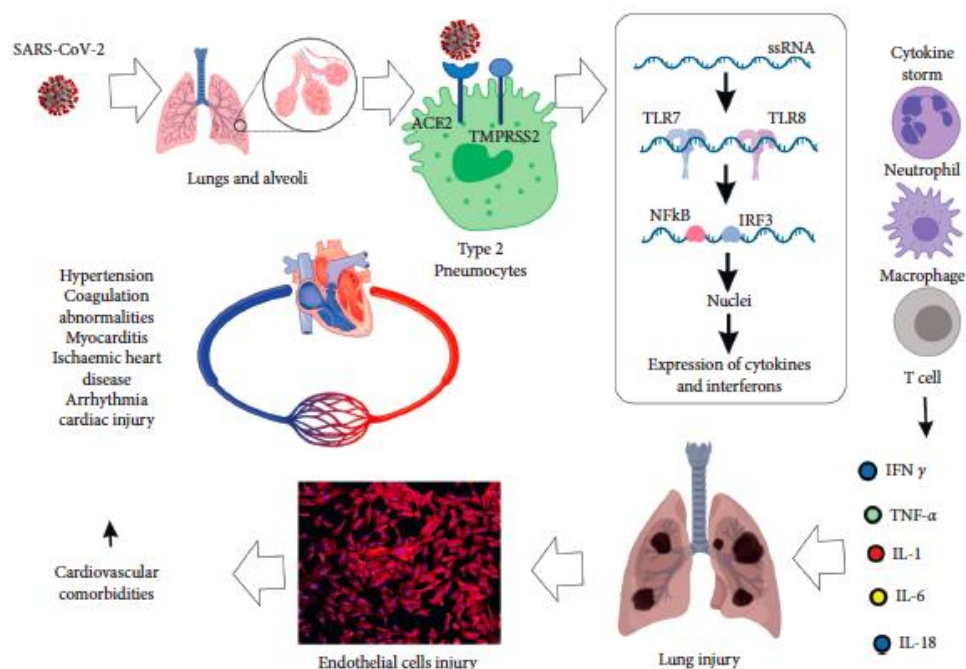
ACE2 adalah elemen kunci dari *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS), yang terlibat dalam patofisiologi COVID-19 pada pasien yang hipertensi. Infeksi SARS-CoV-2 dipicu ketika S-protein virus berikatan dengan ACE2. SARS-CoV-2 menunjukkan aktivitas patogeniknya dengan menyerang sel epitel alveolus tipe II yang mengekspresikan ACE2, dimana ACE2 sendiri memainkan peran penting dalam beberapa jalur seperti kardiovaskular dan imunitas, dimana fungsinya yaitu mengkatalisis konversi angiotensin II menjadi angiotensin 1-7. Angiotensin 1-7 adalah suatu peptida yang melawan sifat pro-

oksidatif, vasokonstriksi dan fibrotik dari angiotensin II. Hilangnya ACE2, yang disebabkan oleh pengikatan dari SARS-CoV-2, dapat mengakibatkan angiotensin II yang lebih banyak dan angiotensin- (1-7) yang lebih rendah. Karena interaksi antara SARS-CoV-2 dan ACE2 ini, telah disebutkan bahwa hipertensi mungkin terlibat dalam patogenesis COVID-19, baik dengan memainkan peran langsung sebagai prediktor klinis keparahan penyakit yang sudah ada sebelumnya, ataupun dengan berkontribusi dalam perjalanan penyakit.⁴¹ Penjelasan lain yaitu komorbiditas juga secara langsung mempercepat kerusakan target jaringan ataupun mendukung siklus hidup virus selama infeksi SARS-CoV-2.⁴²

Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan beberapa obat antihipertensi seperti *ACE inhibitor* (ACEis) dan *Angiotensin Receptor blocker* (ARBs) mungkin terkait dengan ekspresi ACE2 yang meningkat pada permukaan sel, sehingga pada akhirnya memasok SARS-CoV-2 dengan sejumlah besar wadah untuk menginfeksi sel. Tidak dapat di sangkal bahwa beberapa pasien hipertensi yang menjalani pengobatan Renin-Angiotensinaldosteron System (RAAS) Blocker terutama mereka yang menggunakan ACEis, mungkin lebih rentan untuk infeksi SARS-CoV-2, yang pada akhirnya akan memiliki resiko yang lebih tinggi menjadi komplikasi, secara lokal (ARDS) maupun sistemik (yaitu, SIRS/MOF). Pada sisi lain berpendapat bahwa hipertensi mungkin mengalami penurunan ekspresi ACE2, yang ketika terikat oleh SARS-CoV-2 melemahkan sisa ACE2, menyebabkan peningkatan angiotensin II mendorong pengembangan ARDS. Namun sampai sekarang, hal ini masih kontroversial diantara peneliti karena munculnya paradoks ACE2 dimana RAAS Blocker tidak hanya bertindak sebagai reseptor masuknya SARS-CoV, tetapi juga melindungi paru-paru dari cedera.⁴³

Polimorfisme ACE2, pertama kali didokumentasikan dalam populasi Cina, dengan tiga varian dan dikaitkan dengan hipertensi. Ada kemungkinan bahwa polimorfisme ACE2 dapat mempengaruhi kerentanan SARS-CoV-2 dan hasil COVID-19 oleh mempengaruhi tekanan darah melalui RAAS dan mungkin meningkatkan kerusakan paru-paru dan jantung melalui stres oksidatif dipicu oleh angiotensin II.³¹ Tekanan darah yang kurang terkontrol juga dapat meningkatkan

disregulasi sistem kekebalan tubuh. Pada manusia, jumlah limfosit yang bersirkulasi tinggi berkorelasi positif dengan hipertensi, dimana pasien hipertensi dapat menunjukkan disfungsi sel T CD8+. Sel T CD8+ yang tidak mampu mengatasi infeksi virus secara efektif dan sebagai gantinya mungkin berkontribusi pada kelebihan produksi sitokin, dan meningkatkan risiko komplikasi. Sitokin secara langsung mengatur tingkat ACE2. Berkurangnya ACE2 dapat disebabkan langsung oleh infeksi virus dan merangsang respon imun dan inflamasi pada jaringan yang terinfeksi. ACE2 yang rusak pada leukosit menginduksi peradangan, menunjukkan kemungkinan kontribusinya terhadap respon inflamasi.⁴⁴



Gambar 2.5 Patofisiologi Penyakit Jantung pada Infeksi COVID-19³¹

Badai sitokin telah diimplikasikan pada COVID-19 yang berkaitan dengan keterlibatan jantung dan dimediasi oleh respon disregulasi dari sel T helper, serta peningkatan Ca^{2+} intraseluler yang diinduksi hipoksia, yang menghasilkan apoptosis miosit jantung. Interaksi antara protein spike virus dan reseptor ACE memastikan masuknya virus ke dalam sel alveolus bersamaan dengan disintegrasi struktural. Respon inflamasi dimulai karena adanya pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL6 dan TNF.³¹

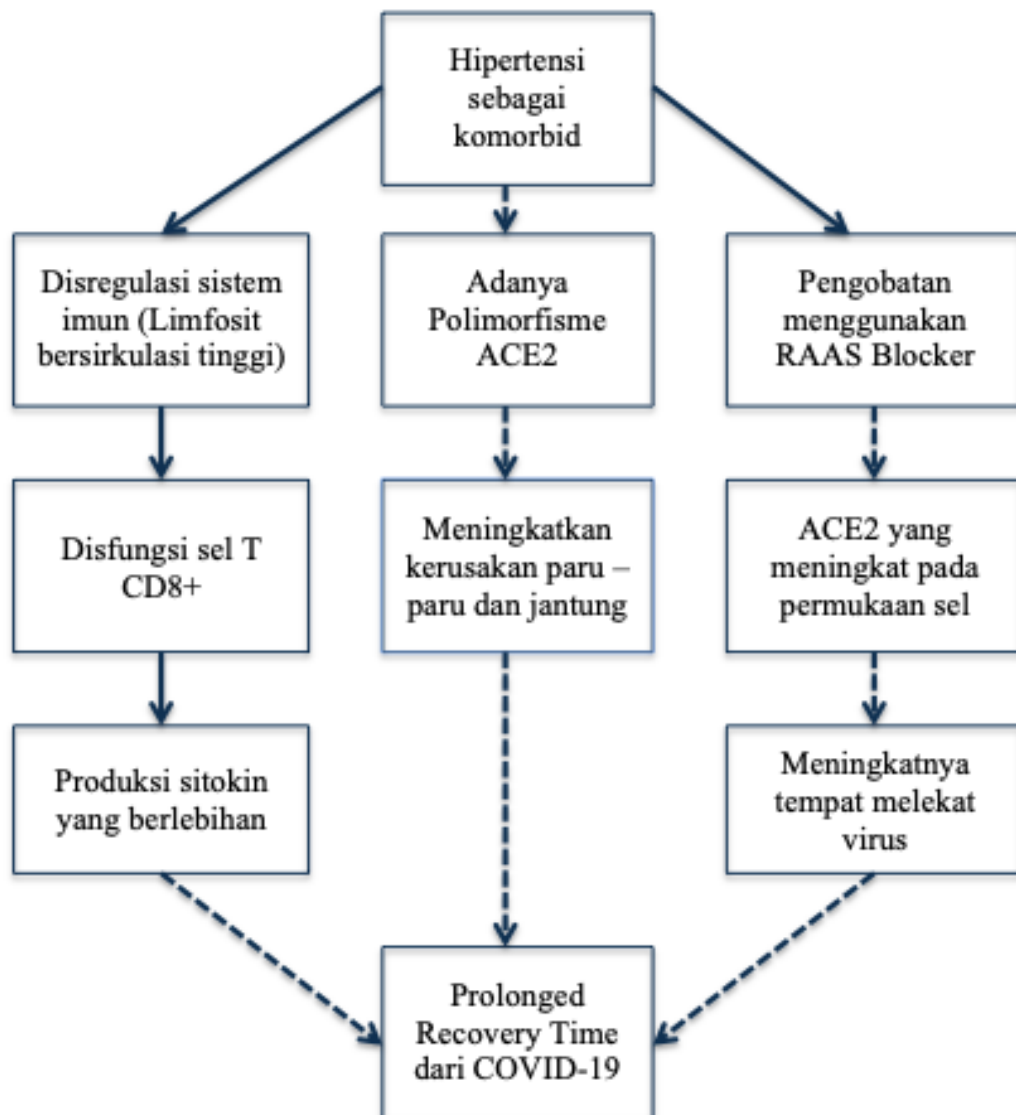
2.3 Durasi Pemulihan

Durasi pemulihan (*Recovery Time*) atau *Viral Clearance Time* atau *Viral Shedding* didefinisikan sebagai jumlah waktu antara tes rRT-PCR positif pertama hingga dua hasil rRT-PCR negatif berturut-turut dari virus SARS-CoV-2 dalam 24 jam. Berdasarkan durasi pemulihan (*Recovery Time*) ini terdapat dua kelompok, yaitu kelompok *prolonged* (>14 hari) dan *non-prolonged* (≤ 14 hari).⁴⁵ Waktu *viral shedding* ini dalam penelitian oleh Chen *et al* juga dibagi atas 2 kelompok, yaitu (<15 hari) dan (≥ 15 hari).⁴⁶ Sedangkan penelitian oleh Zhou *et al* mengungkapkan bahwa durasi rata-rata pembersihan virus SARS-CoV-2 pada pasien dengan derajat berat adalah 22 hari, dimana ada perbedaan waktu dua kali lipat dari pasien dengan derajat tidak berat yaitu hanya 11 hari.³⁹

Ditemukan bahwa penyakit kronis seperti diabetes dan hipertensi memperburuk pembersihan SARS-CoV-2, dan hipertensi secara signifikan dapat memperpanjang waktu pemulihan COVID-19.³¹ Dijelaskan bahwa terdapat hubungan antara jumlah penyakit penyerta dan durasi pembersihan virus yang berkepanjangan di antara pasien.^{13,47} Pasien dengan satu penyakit penyerta mengalami durasi 3 hari lebih lama, sedangkan mereka yang memiliki dua penyakit penyerta atau lebih mengalami durasi 4 hari lebih lama jika dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki penyakit penyerta sama sekali.⁴⁷

Pembersihan virus sendiri membutuhkan respon imun kompleks yang di inisiasi oleh sel-sel saluran pernapasan dan sel-sel imun *innate*. Secara keseluruhan yang bertanggung jawab untuk pembersihan virus secara lengkap adalah respon imun adaptif. Peningkatan jumlah virus-spesifik Sel T CD8 menghasilkan respons sel T yang kuat, pembersihan virus yang cepat, dan meningkatkan kelangsungan hidup. Hal ini menunjukkan bahwa insufisiensi imun mungkin bertanggung jawab atas pembersihan virus yang tertunda dan *recovery time* yang lama.⁴⁸

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori^{31,43}

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien Covid 19 dengan Komorbid Hipertensi	Pasien covid 19 terkonfirmasi RT-PCR positif dengan komorbid hipertensi (berdasarkan kriteria JNC 8).	Sphygmo- manometer	1. Hipertensi 2. Non- Hipertensi	Nominal
<i>Recovery Time</i> (Durasi Sembuh)	Lama waktu dari hari pertama hasil RT-PCR positif sampai hari pertama negatif pada pengujian asam nukleat (RT-PCR) 2x berturut-turut dalam 24 jam.	RT- PCR	1. <i>Prolonged</i> (>14 hari) / 2. <i>Non - Prolonged</i> (≤14 hari)	Nominal

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional* dimana peneliti mengobservasi dan menganalisis hubungan antara 2 variabel yaitu *recovery time* sebagai variabel dependen dan komorbid hipertensi sebagai variabel independen di satu waktu pengukuran

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Bulan Juli 2021 – Desember 2021, dengan rincian waktu sebagai berikut.

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

	Kegiatan	Bulan										
		Apr	Mei	Jun	Jul	Agu	Sep	Okt	Nov	Des	Jan	Feb
1.	Studi Literatur, Bimbingan dan Penyusunan Proposal											
2.	Seminar Proposal											
3.	Pengurusan Izin Etik Penelitian											
4.	Pengumpulan Data											
5.	Pengolahan dan Analisis Data											
6.	Seminar Hasil											

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP. Dr. M. Djamil, Padang Provinsi Sumatera Barat

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien Covid 19 yang terkonfirmasi, dan dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil, Padang Provinsi Sumatera Barat.

3.4.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien COVID-19 rawat inap di RSUP. Dr. M. Djamil, Padang Provinsi Sumatera Barat pada bulan September 2020 – Desember 2020, yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.5 Prosedur dan Pengambilan Besar Sampel

3.5.1 Teknik Pengambilan Sampel

Sample yang digunakan menggunakan teknik *Consecutive Sampling*, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel memenuhi.

3.5.2 Besar Sampel

Penentuan besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus yang akan digunakan adalah rumus analitik kategorik tidak berpasangan

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{(Z \alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})}{(P_1 - P_2)} \right]^2$$

Keterangan :

n_1 : Besar sampel kelompok 1

n_2 : Besar sampel kelompok 2

$Z\alpha$: kesalahan tipe 1 (5%) = 1,96

$Z\beta$: kesalahan tipe 2 (20%) = 0,84

P_2 : Proporsi pada kelompok dalam penelitian oleh Samrah et al (2021) = 0,4

Q_2 : $1 - P_2 = 0,6$

$P_1 - P_2$: $0,7 - 0,4 = 0,3$

P_1 : $P_2 + (P_1 - P_2) = 0,4 + 0,3 = 0,7$

Q_1 : $1 - P_1 = 0,3$

P : $(P_1 + P_2) / 2 = (0,7 + 0,4) / 2 = 0,55$

Q : $1 - P = 0,45$

Berdasarkan rumus tersebut diperoleh besar sampel sebanyak 42 orang per kelompok, sehingga total untuk jumlah 2 kelompok adalah 84 orang.

3.5.3 Kriteria Inklusi & Eksklusi

Kriteria Inklusi :

1. Pasien COVID-19 terkonfirmasi dengan RT-PCR positif.
2. Memiliki penyakit penyerta yaitu hipertensi.
3. Berusia > 19 tahun.
4. Pasien COVID-19 dengan derajat sedang.
5. Pasien sembuh dengan dengan konfirmasi hasil 2x konversi RT-PCR negatif.

Kriteria Eksklusi

1. Pasien COVID-19 meninggal.
2. Memiliki Penyakit Penyerta lebih dari satu.

Antara lain :

- a. Gangguan endokrin (diabetes, goiter, dll)
 - b. Penyakit kardiovaskular (Penyakit Jantung Koroner, stroke,dll)
 - c. Penyakit pernapasan (penyakit paru obstruktif kronik, asma, dll)
 - d. Penyakit ginjal
 - e. Tuberkulosis
 - f. Kanker
 - g. Penyakit hati
 - h. Gangguan imun
3. Pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap

3.5.4 Identifikasi Variabel

- Variabel Independen
Komorbid Hipertensi pada pasien COVID-19
- Variabel Dependen
Recovery Time (Durasi Sembuh) pada pasien COVID-19

3.6 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan rekam medis pasien COVID-19 rawat inap di RSUP M. Djamil Padang periode September 2020 – Desember 2020 yang

memenuhi kriteria inklusi dan Eksklusi. Berikut langkah- langkah prosedur pengumpul data :

1. Peneliti mengajukan surat di Fakultas Kedokteran UMSU untuk permohonan izin melakukan pengumpulan data kepada RSUP M. Djamil Padang.
2. Setelah surat Ethical Clearance dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UMSU dan surat izin penelitian dikeluarkan oleh Dekan FK UMSU, surat tersebut disampaikan kepada RSUP M. Djamil Padang. Surat persetujuan penelitian yang telah disetujui oleh RSUP M. Djamil Padang digunakan untuk melakukan penelitian.
3. Peneliti melakukan pengambilan data sekunder berupa rekam medis. Data yang diambil meliputi Data Pribadi dari pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu Usia, Jenis Kelamin, Riwayat Penyakit, manifestasi klinis dan data mengenai lama waktu pasien COVID-19 dari hari pertama terkonfirmasi positif menjadi negative dengan RT-PCR dua kali berturut-turut dalam 24 jam serta keterangan adanya komorbiditas hipertensi.
4. Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2021 sampai dengan September 2021

3.7 Pengolahan dan analisis data

3.7.1 Pengolahan Data

Teknik pengolahan data dilakukan melalui suatu proses dengan tahapan. tahapan tersebut adalah :

a. Editing data

Peneliti melakukan pemeriksaan atas kelengkapan data, memeriksa instrument pengumpulan data dan kelengkapan isian data.

b. Coding

Coding adalah kegiatan untuk mengklasifikasi data menurut kategorinya masing-masing. Setiap komponen yang ada pada format pengumpul data diberi kode yang berbeda.

c. Entry Data

Peneliti memproses data dengan cara melakukan entry data ke dalam master tabel. Data dimasukkan sesuai dengan nomor urut pada format pengumpul data

d. Tabulasi Data

Tabulasi adalah pengelompokan data dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Proses tabulasi meliputi:

- Mempersiapkan tabel dengan kolom dan baris yang disusun dengan cermat dan sesuai kebutuhan.
- Menghitung banyaknya frekuensi untuk tiap kategori / komponen pada format pengumpul data.
- Menyusun distribusi atau tabel frekuensi baik berupa table frekuensi dengan tujuan agar data yang ada dapat tersusun rapi, mudah untuk dibaca dan dianalisis.

e. Cleaning

Apabila semua data telah selesai dimasukkan , di cek kembali untuk melihat kemungkinan- kemungkinan adanya kesalahan- kesalahan kode, ketidaklengkapan dan sebagainya kemudian dilakukan pembetulan atau koreksi

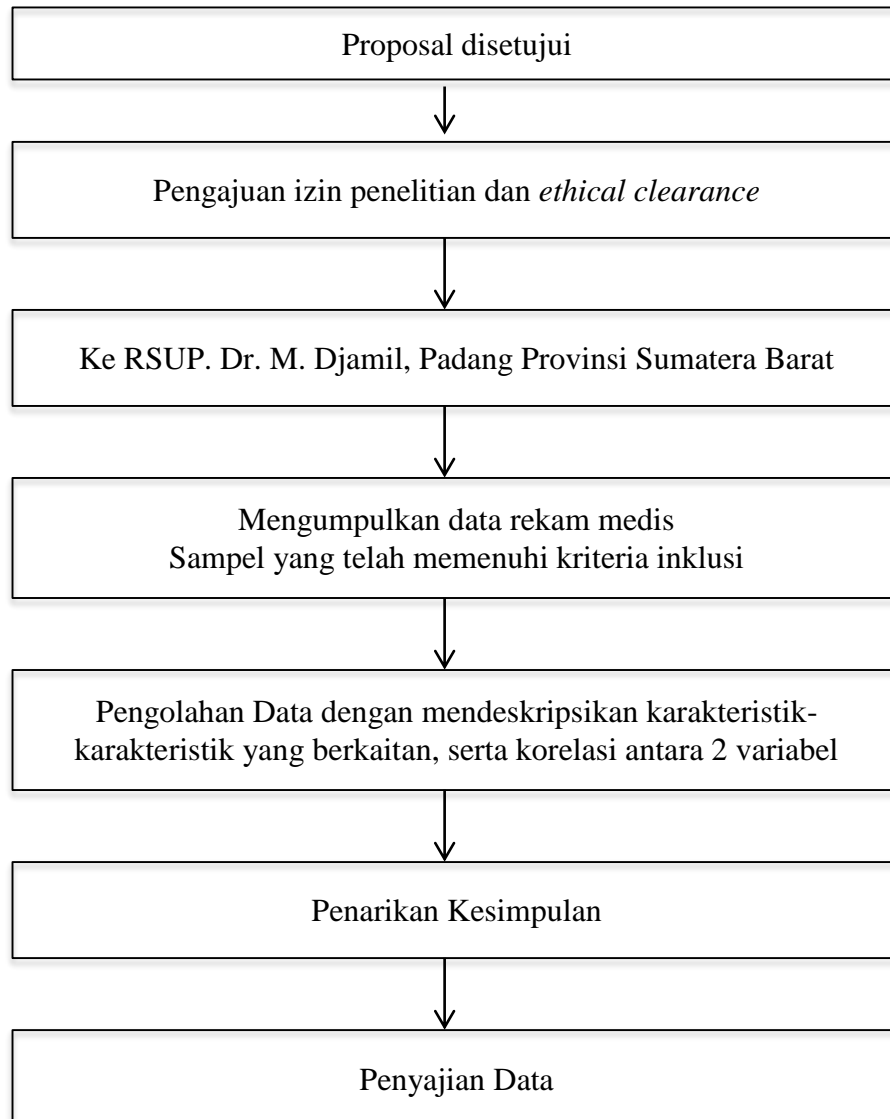
f. Saving

Data yang telah dimasukkan dan telah diperiksa disimpan dalam folder.

3.7.2 Analisis Data

Data dianalisis secara bivariat untuk melihat hubungan antara kedua variabel. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan Statistical Program for Social Science (SPSS). Variabel kategorik dianalisis dalam bentuk frekuensi dan persentase yang disajikan dalam bentuk grafik maupun tabel. Interpretasi hasil uji hipotesis dibuat berdasarkan korelasi menurut dahlan. Hasil dianggap signifikan jika $P < 0,05$, dimana jika $p < 0,05$ maka H_0 ditolak, sedangkan bila $p > 0,05$ maka H_0 diterima.

3.8 Alur Penelitian



BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP DR.M Djamil Padang dengan persetujuan Komisi Etik dengan nomor 592/KEPK/FKUMSU/2021. Desain penelitian adalah *cross sectional*. Data yang digunakan adalah data sekunder yaitu rekam medis pasien COVID-19 di RSUP M.Djamil Padang pada bulan September 2020 - Desember 2020. Total Subjek yang diambil adalah 84 orang.

4.1.1 Analisis Univariat

Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Sampel

Variabel	Kelompok					
	Hipertensi		Non Hipertensi		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Usia						
21 – 30 tahun	3	7,1	5	11,9	8	9,5
31 – 40 tahun	1	2,4	13	31	14	16,7
41 – 50 tahun	7	16,7	5	11,9	12	14,3
51 – 60 tahun	20	47,6	15	37,5	35	41,7
61 – 70 tahun	7	16,7	4	9,5	11	13,1
71 – 80 tahun	4	9,5	0	0	4	4,8
Jenis Kelamin						
Laki- Laki	15	35,7	13	31	28	33,3
Perempuan	27	64,3	29	69	56	66,7

Tabel 4.1 menggambarkan distribusi frekuensi subjek penelitian yaitu pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUP M Djamil Padang. Dari total 84 orang sampel didapatkan usia terbanyak yaitu 51 – 60 tahun dengan jumlah 35 (41,7%) orang. Pada pasien COVID-19 dengan hipertensi didapatkan usia paling tinggi berturut turut adalah berusia 51 – 60 tahun yaitu 20 (47,6%) orang, usia 41

– 50 & 61- 70 tahun dengan jumlah 7 (16,7%) orang dan 71 – 80 berjumlah 4 (9,5%) orang. Sedangkan pada pasien non-hipertensi usia paling banyak berturut turut adalah 51 – 60 dengan jumlah 15 (37,5%) orang, usia 31 – 40 berjumlah 13 (31%) orang dan terakhir berusia 21 – 30 dan 41 – 50 dengan jumlah yang sama yaitu 5 (11,9%) orang. Jenis kelamin terbanyak dari seluruh total sampel adalah perempuan dengan total 56 (66,7%) orang, yang berjumlah 27 (64,3%) orang pada pasien hipertensi, dan 29 (69%) orang pada pasien non hipertensi.

Tabel 4.2 Distribusi Karakteristik Sampel berdasarkan Manifestasi Klinis

Variabel	Kelompok				Total	
	Hipertensi		Non – Hipertensi		N	%
	N	%	N	%		
Manifestasi Klinis						
Batuk	33	78,6	35	83,3	68	81
Demam	25	59,5	25	59,5	50	59,5
Anosmia	6	14,3	5	11,9	11	13,1
Ageusia	1	2,4	2	4,8	3	3,6
Sesak nafas	16	38,1	7	16,7	23	27,4
Pilek	3	7,1	2	4,8	5	6
Mual/Muntah	4	9,5	0	0	4	4,8
Sakit Tenggorokan	3	7,1	3	7,1	6	7,1
Diare	1	2,4	1	2,4	2	2,4

Tabel 4.2 menunjukkan distribusi manifestasi klinis pada pasien COVID-19. Didapatkan gejala terbanyak yang dialami pasien COVID-19 yaitu batuk yang dialami sekitar 68 (81%) orang, diikuti dengan demam dengan jumlah 50 (59,5%) orang dan sesak nafas yaitu 23 (27,4%) orang. Manifestasi klinis paling sedikit yaitu Mual/Muntah yang dialami 4 (4,8%) orang, ageusia dengan jumlah 3 (3,6%) orang dan diare dengan jumlah 2 (2,4%) orang. Urutan manifestasi klinis yang paling banyak dialami pada pasien hipertensi maupun non hipertensi adalah sama, namun terdapat perbandingan yang didapat antara kedua kelompok tersebut yaitu

manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi pada pasien hipertensi dengan jumlah 16 (38,1%) orang dibandingkan dengan yang tidak hipertensi yang berjumlah 7 (16,7%) orang, sedangkan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi dengan jumlah 33 (78,6%) orang dibandingkan dengan yang tidak hipertensi dengan jumlah 35 (83,3%) orang.

4.1.2 Analisis Bivariat

Hubungan antara komorbid hipertensi pada pasien COVID-19 dengan lama *recovery time*.

Tabel 4.3 Hubungan Hipertensi dengan Recovery Time

Kelompok	Recovery Time				P Value
	Prolonged		Non- Prolonged		
	N	%	N	%	
Hipertensi	15	35,7	27	64,3	0,04
Non Hipertensi	7	16,7	35	83,3	

Berdasarkan Tabel 4.3 hasil pengujian untuk total 84 orang pasien COVID-19, yang terbagi atas dua kelompok yaitu hipertensi dan non-hipertensi. Didapatkan pasien dengan prolonged recovery time berjumlah 15 (35,7%) orang pada pasien hipertensi dan berjumlah 7 (16,7%) orang pada pasien non-hipertensi. Sedangkan *recovery time* yang normal / *non-prolonged* berjumlah 27 (64,3%) orang pada pasien hipertensi dan 35 (83,3%) orang pada pasien non-hipertensi. Dilakukan uji Chi-Square untuk melihat hubungan antara kedua variable komorbid hipertensi dan *recovery time*. Berdasarkan output “*Test Statistics*” diketahui bahwa nilai *Asymp. Sig. (2-tailed)* sebesar 0.047 ($p < 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis diterima. Terdapat adanya hubungan antara hipertensi dengan *recovery time*.

4.2 Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan sampel paling banyak berusia 51 – 60 tahun, baik pada pasien dengan komorbid hipertensi maupun tidak. Hasil penelitian ini

sejalan dengan salah satu penelitian dalam jurnal review yang dilakukan Andhikari, yang mendapatkan sampel berusia rata rata 55 tahun dengan distribusi terbanyak berusia 50-59 tahun.⁴⁹ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Xiao *et al* yang mendapatkan sampel dengan 53% dari total pasien berusia 41-65 tahun.⁵⁰ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Fei Zhou *et al* yang menunjukkan hasil data pasien COVID-19 dengan usia median 56 tahun dengan range usia 46-67.³⁹ Begitu juga dengan penelitian oleh Weie *et al* dan Xiaoping *et al* yang mendapatkan sampel berusia median 54 tahun.^{46,51} Menurut literatur review yang dilakukan oleh Huang *et al*, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa orang berusia pertengahan (40-60 tahun), dengan usia rata – rata saat onset, yaitu 55 tahun lebih rentan terhadap COVID-19.⁵² Untuk kejadian hipertensi sendiri prevalensinya ditemukan tinggi pada orang berusia tua. Ditunjukkan dalam penelitian oleh Kamyshnyi *et al*, dimana usia rata-rata yang lebih tinggi secara signifikan menunjukkan adanya peningkatan prevalensi hipertensi arterial.³¹ Hal ini juga ditunjukkan dalam penelitian Survei Nasional Cina yang mendapatkan bahwa 44,6% dari populasi berusia 55-64 tahun memiliki hipertensi.⁵³

Dari beberapa penelitian dijelaskan bahwa usia merupakan faktor yang dapat berpengaruh dalam proses *recovery time* pada pasien COVID-19. Hal ini dijelaskan dalam penelitian oleh Seyed *et al* yang menunjukkan bahwa usia 50 tahun ke atas ($p=0,02$) memiliki hubungan yang signifikan dengan *recovery time*.⁵⁴ Hal ini juga ditunjukkan oleh Nakagawa *et al* pada penelitiannya yang mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan usia dengan *prolonged viral clearanced* diantara pasien yang di rawat di rumah sakit ($p = 0.001$).⁴⁷ Hal ini juga ditunjukkan dalam penelitian oleh Wei *et al* yang mendapatkan bahwa usia 55 tahun atau lebih ($P = 0,026$) berkaitan dengan konversi negatif RT-PCR yang tertunda.⁵¹ Begitu juga dengan penelitian oleh Hu *et al*, yang mendapatkan bahwa usia 45 tahun ke atas merupakan faktor yang berkaitan dengan *recovery time* yang memanjang.³² Dijelaskan bahwa hal ini dapat dikaitkan dengan defek yang terjadi pada sel T dan sel B, dimana berkurangnya fungsi dan proliferasi sel serta kelebihan produksi sitokin tipe 2 yang disebabkan oleh

penuaan, dapat menyebabkan pengendalian replikasi virus serta respons inflamasi host yang kurang terkontrol yang berpotensi menyebabkan penundaan pembersihan virus sehingga memperpanjang proses penyembuhan.^{32,51,55}

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa jenis kelamin paling banyak adalah perempuan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Samrah *et al* yang mendapatkan sampel dengan lebih dari separuh pasien (57,3%) dengan jenis kelamin perempuan.⁴⁵ Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* dimana dari 161 pasien 90 (55,9%) orang diantaranya berjenis kelamin perempuan.⁴⁶ Hasil ini juga sejalan dengan penelitian oleh Hu *et al* yang mendapatkan 52,5% pasien konfirmasi COVID-19 dengan jenis kelamin wanita.³² Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* dengan sampel jenis kelamin wanita yang berjumlah 146 (54,7%) orang.⁵⁶ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Wang *et al* mengenai pasien COVID-19 dengan hipertensi dan non hipertensi, yang mendapatkan sampel dengan jenis kelamin wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki yaitu sebanyak 56,1% dari pasien hipertensi dan 52,6% dari pasien non-hipertensi.⁵⁷

Meskipun tingkat insidensi maupun mortalitas COVID-19 pada jenis kelamin wanita dinyatakan cenderung rendah.^{58,59} Sampai saat ini sebenarnya perbedaan patogenesis COVID-19 pada pria dan wanita masih tidak dapat dipahami dengan baik, dan bisa saja multifaktorial.⁶⁰ Dari sebuah penelitian oleh Ong *et al*, wanita memiliki lebih banyak faktor risiko daripada laki-laki, baik di antara orang-orang dengan tekanan darah yang tidak terkontrol dan mereka yang memiliki tekanan darah terkontrol.⁶¹ Pada wanita, hipertensi secara signifikan dikaitkan dengan usia tua, pendidikan rendah, dan BMI tinggi serta kadar kolestrol yang meningkat.^{61,62} Sebuah penelitian menemukan bahwa ACE2 lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding laki-laki, dan diduga estrogen berkontribusi dalam ekspresi ACE2 ini.⁶³ Menurut penelitian oleh Wang *et al* didapatkan bahwa tidak adanya perbedaan signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan dalam infeksi COVID-19.⁵⁷ Penelitian oleh Samrah *et al* juga mendapatkan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin wanita dan lama proses penyembuhan.⁴⁵ Penelitian oleh Hoffman *et al* juga mendapatkan bahwa tidak

adanya hubungan antara jenis kelamin dengan resiko *recovery time* yang memanjang.⁴⁷ Oleh karena itu dibutuhkannya penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi perbedaan terkait jenis kelamin ini.

Dari hasil penelitian ini didapatkan manifestasi klinis yang paling banyak yaitu batuk (81%), demam (59,5%), dan sesak nafas (27,4%). Dan gejala yang paling sedikit adalah pilek dan sakit tenggorokan (7,1%) serta diare dan ageusia (2,4%). Dengan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi (78,6% vs 83,3%), dan sebaliknya mengalami manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi (38,1% vs 16,7%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Karyono yang mendapatkan bahwa gejala paling umum pada pasien COVID-19 di Indonesia adalah batuk (76,2%), demam (47,1%), dan sesak nafas (41,6%).³³ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Guan *et al* yang mendapatkan bahwa demam merupakan gejala umum pertama yang dialami 88,7% pasien COVID-19 selama rawat inap dan gejala paling umum kedua yaitu batuk (67,8%), sedangkan gejala yang paling sedikit dialami adalah mual atau muntah (5,0%) dan diare (3,8%).⁶⁴ Hasil ini juga sejalan dengan sebuah jurnal review oleh Ge *et al* yang mendapatkan gejala umum pada pasien COVID-19 adalah demam (77,4-98,6%), batuk (59,4-81,8%), fatigue (38,1-69,6%), sesak nafas (3,2-55,0%), mialgia (11,1-34,8%), produksi sputum (28,2-56,5%), dan sakit kepala (6,5-33,9%). Sedangkan gejala yang paling sedikit dialami yaitu sakit tenggorokan, rhinorrhea, nyeri dada, hemoptisis, kongesti konjungtiva, diare, mual, dan muntah.⁶⁵ Dijelaskan bahwa batuk dan demam merupakan gejala yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19.^{50,55,57}

Hasil penelitian ini mendapatkan manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi pada pasien hipertensi dengan jumlah 16 (38,1%) orang dibandingkan dengan kelompok non-hipertensi yang berjumlah 7 (16,7%) orang, sedangkan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi dengan jumlah 33 (78,6%) orang dibandingkan dengan yang kelompok non- hipertensi dengan jumlah 35 (83,3%) orang. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Huang *et al* yang mendapatkan bahwa pasien hipertensi mengalami sesak nafas

lebih banyak (61,1%), dibandingkan dengan pasien nonhipertensi (47,2%), dan mengalami gejala batuk lebih sedikit (55,8%) dibandingkan pasien dengan kelompok non-hipertensi (67,5%).¹⁰ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Zhou *et al* yang mendapatkan bahwa pasien dengan hipertensi secara signifikan menunjukkan kejadian sesak nafas yang lebih tinggi dengan jumlah 15 (41.7%) orang dibandingkan dengan kelompok non-hipertensi dengan jumlah 10 (13.5%) orang.⁶⁶ Menurut penelitian oleh Seyed *et al*, sesak nafas ($p=0,02$) memiliki kaitan dengan *recovery time* dimana sesak nafas secara signifikan meningkatkan waktu yang dibutuhkan pasien untuk sembuh.⁵⁴ Hal ini juga ditemukan pada penelitian oleh Samrah *et al* dimana pasien yang memiliki manifestasi klinis batuk ($p=0,013$) dan sesak nafas ($p=0,045$), mengalami *recovery time* yang memanjang dibanding dengan yang tidak memiliki gejala tersebut.⁴⁵ Gejala yang berkembang pada pasien adalah prediktor konversi RNA negatif yang berkepanjangan. Kasus dengan derajat ringan ditemukan memiliki pembersihan virus awal dibandingkan dengan kasus dengan derajat berat, di mana *viral load* rata-rata 60 kali lebih tinggi daripada kasus ringan. Hal ini menunjukkan bahwa viral load yang lebih tinggi mungkin terkait dengan periode pelepasan virus yang lebih lama, dan menyebabkan proses *recovery* yang lama.⁶⁷

Dari penelitian didapatkan bahwa lama *recovery time* dengan median waktu 11 hari. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* yang mendapatkan waktu *recovery* dengan median 11 hari untuk seluruh total sample.⁴⁶ Berbeda dengan penelitian oleh Samrah *et al* yang mendapatkan nilai median 13 hari.⁴⁵ Begitu juga penelitian Chen *et al*, yang mendapatkan *recovery time* dengan waktu 15 hari, untuk pasien hipertensi⁴²

Dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara komorbid hipertensi dengan *recovery time* ($p=0,04$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Seyed *et al* yang menunjukkan bahwa hipertensi ($p=0.005$) memiliki hubungan yang signifikan dengan *recovery time*.⁵⁴ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* yang mendapatkan hipertensi ($p=0,0001$) sebagai faktor independent yang sangat berkaitan dengan *recovery time* yang berlangsung lebih dari 15 hari.⁴⁶ Hal ini juga sejalan dengan penelitian

oleh Wang *et al* yang menemukan hipertensi ($p=0,01$) berkaitan dengan lama *recovery* pada pasien COVID-19.¹⁴ Temuan ini juga sejalan dengan penelitian Xue *et al* dimana diantara pasien dengan *prolonged recovery time*, hipertensi ($p=0,005$) menjadi salah satu faktor yang berpengaruh yang signifikan.⁵⁵ Hal ini juga sejalan dengan penelitian Chen *et al* dimana hipertensi ($p=0,01$) mempunyai kaitan dengan lama pembersihan virus.⁴² Hal ini juga didukung oleh penelitian Hoffman *et al* yang mendapatkan bahwa pasien dengan komorbiditas ($p=0,001$) mengalami durasi *recovery time* lebih panjang 3 hari. Dibandingkan dengan yang tidak memiliki komorbid.⁴⁷ Begitu juga dengan penelitian oleh Abraham *et al* yang menjelaskan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas ($p=0,004$) mengalami proses *viral clearance* yang cenderung lebih lama dibandingkan dengan yang sama sekali tidak memiliki komorbid.¹³

Temuan ini mungkin terkait dengan perubahan *Renin-Angiotensin-Aldosteron System* (RAAS). pada pasien dengan hipertensi. ACE2 yang merupakan molekul kunci untuk infeksi SARS-CoV-2 merupakan bagian dari RAAS, yang mengatur homeostasis tekanan darah dan respons perbaikan vaskular. Dalam jalur RAAS klasik, angiotensin II berikatan dengan reseptor angiotensin II subtipe 1 (AT1R), yang memicu vasokonstriksi dan proinflamasi. ACE2, di sisi lain, memecah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 dan angiotensin I menjadi angiotensin 1-9, keduanya memediasi efek vasodilatasi dan anti-inflamasi. Disregulasi RAAS mengakibatkan penurunan konsentrasi Ang (1–7) inilah yang selanjutnya mungkin menjadi mekanisme sentral patogenesis COVID-19.^{55,68} Dalam penelitian oleh Trump *et al* menunjukkan bahwa terdapat adanya predisposisi inflamatorik pada subtipe sel imun yang berbeda yang telah diamati pada pasien hipertensi, bahkan sebelum infeksi SARS-Cov-2. Dijelaskan pada penelitian ini bahwa secara keseluruhan, COVID-19 menyebabkan perubahan pada sebagian besar sel epitel dan sel imun. Sel yang terutama diinfeksi yaitu sel sekretori dan sel bersilia. Sel-sel ini secara signifikan cenderung menurun pada pasien COVID-19 dengan hipertensi, dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi, terlepas dari penggunaan obat anti-hipertensi. Ditemukan bahwa secara keseluruhan obat anti hipertensi ACEI berhubungan

dengan dengan respons antivirus sel intrinsik yang kuat dalam sel sekretori pasien yang positif SARS-CoV-2. Pada pasien SARS-CoV-2 negatif, pengobatan antihipertensi ACEI/ARB sendiri dikaitkan dengan induksi gen yang terlibat dalam pertahanan antivirus sel-intrinsik dalam sel sekretori tetapi tidak dalam sel bersilia. Dalam sel sekretori, respons antivirus intrinsik pra-aktivasi lebih meningkat pada pasien yang diobati dengan ACEI, daripada pasien dengan terapi ARB pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. Analisis motif pengikatan faktor transkripsi untuk gen yang diatur secara berbeda dalam sel sekretori menegaskan gagasan bahwa pensinyalan antivirus intrinsik sel klasik melalui faktor transkripsi seperti IRF3, IRF1 dan ISGF3 (ISRE) yang diperbanyak pada pasien hipertensi COVID-19 dengan pengobatan ACEI tapi tidak dengan ARB. Sebaliknya, pasien yang diobati dengan ARB menunjukkan bias yang kuat terhadap gen yang dikendalikan oleh NF- κ B, yang merupakan faktor transkripsi khas untuk kondisi inflamasi. Disimpulkan bahwa dibandingkan dengan ACEI, pasien dengan therapy ARB menunjukkan respons hiperinflamasi yang berlebihan. Pengobatan ACEI juga ditemukan berpotensi membuat neutrofil kurang invasif dibandingkan dengan pengobatan ARB pada pasien hipertensi. Hal ini yang mungkin berkontribusi pada keterlambatan yang diamati dalam *viral clearance* dan menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap resiko peningkatan severitas pasien hipertensi dan memperpanjang proses penyembuhan.⁶⁸ Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian Chen *et al* yang mendapatkan bahwa penggunaan ACEI/ARB tidak membuat perbedaan statistik dengan waktu *viral clearance*.⁴⁶ Disebutkan dalam penelitian Seyed *et al* bahwa manajemen yang optimal dari hipertensi juga menjadi faktor utama yang mempengaruhi *outcomes* pasien COVID-19.⁵⁴ Beberapa faktor lain dapat mempengaruhi dari proses pemulihan COVID-19, maka dari itu diperlukannya analisis lebih lanjut mengenai faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi dari hasil penelitian ini. Faktor yang disebutkan dapat berpengaruh dengan *recovery time* antara lain gambaran radiologis thorax yang abnormal,⁴⁵ onset masuk rumah sakit,³² perkembangan ARDS,⁵¹ penggunaan kortikosteroid,^{42,46} penggunaan immunoglobulin intravena,⁴⁶ serta peningkatan IL-6 dan peningkatan persentase sel NK.⁵⁵

4.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini masih terdapat keterbatasan yaitu :

1. Sampel hanya berjumlah 84 orang. Dimana jumlah sampel masih bisa diperbanyak lagi agar hasil penelitian dapat merepresentasikan lebih banyak populasi.
2. Data yang digunakan merupakan data sekunder sehingga memiliki akurasi yang rendah.
3. Data yang di dapat terbatas.

BAB 5

KESIMPULAN & SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUP DR M. Djamil Padang mengenai pengaruh komorbid hipertensi dengan *recovery time* pada pasien COVID-19, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara komorbid hipertensi dengan *recovery time* pada pasien COVID-19.
2. Distribusi pasien paling banyak berusia 51-60 tahun pada pasien COVID-19 dengan hipertensi maupun non-hipertensi.
3. Gejala yang paling banyak ditemui adalah demam, batuk, dan sesak nafas. Dimana batuk lebih banyak dialami oleh pasien dengan hipertensi dan gejala sesak nafas lebih banyak dialami oleh pasien non-hipertensi.

5.2 Saran

Dari seluruh proses penelitian yang telah dilakukan peneliti dalam melaksanakan penelitian ini, maka peneliti memberikan beberapa saran kepada peneliti selanjutnya yaitu:

1. Diharapkan penelitian lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar.
2. Diharapkan penelitian lebih lanjut dapat mempertimbangkan untuk menambahkan faktor-faktor lain yang sekiranya dapat mempengaruhi seperti gambaran radiologis, regimen pengobatan, hasil pemeriksaan laboratorium, waktu admisi maupun perkembangan perubahan gejala.
3. Bagi peneliti berikutnya dapat dijadikan referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
2. Southeast Asia Program. Southeast Asia Covid-19 Tracker. Johns Hopkins University and Southeast Asian Health Ministries. <https://www.csis.org/programs/southeast-asia-program/projects/southeast-asia-covid-19-tracker>. Published 2021. Accessed June 28, 2021.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
4. Kemkes P. Peta Sebaran COVID 19 INDONESIA. INFEKSI EMERGING, Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>. Published 2021.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). *MenKes/413/2020*. 2020;2019:207.
6. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran Covid-19. 2021. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>.
7. Yuniarti E, Yuniarti E, Hermon D, et al. Mapping the High Risk Populations Against Coronavirus Disease 2019 in Padang West Sumatra Indonesia. *Int Journals Sci High Technol*. 2020;20(2):50-58. <https://ijpsat.ijsh-t-journals.org/index.php/ijpsat/article/view/1754>.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;74(10):640. doi:10.1183/13993003.00547-2020
10. Huang S, Wang J, Liu F, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res*. 2020;43(8):824-831. doi:10.1038/s41440-020-0485-2
11. Carlos Enrique Leiva Sisniegues, Walter Gastón Espeche MRS. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;4(1):1-5. doi:10.1183/13993003.01148-2020
12. Kemenkes RI. Hipertensi. *Kementrian Kesehat RI*. 2019:1-5. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hipertensi-si-pembunuh-senyap.pdf>.
13. Abraham SA, Tessema M, Defar A, et al. Time to recovery and its

- predictors among adults hospitalized with COVID-19: A prospective cohort study in Ethiopia. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0244269
14. Wang L, Zhang Y, Cheng Y, et al. Serum triglyceride level and hypertension are highly associated with the recovery of COVID-19 patients. *Am J Transl Res*. 2020;12(10):6646-6654.
 15. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
 16. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
 17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
 18. Rahman A, Sarkar A. Risk factors for fatal Middle East respiratory syndrome coronavirus infections in Saudi Arabia: Analysis of the WHO Line list, 2013–2018. *Am J Public Health*. 2019;109(9):1288-1293. doi:10.2105/AJPH.2019.305186
 19. Singhal T. A Review on COVID-19. *Indian J Pediatr*. 2021;924(April):25-42. doi:10.1007/978-3-030-60188-1_2
 20. Belmehdi O, Hakkour M, Omari N El, et al. Molecular structure, pathophysiology, and diagnosis of COVID-19. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;11(3):10215-10237. doi:10.33263/BRIAC113.1021510237
 21. Putri RN. Indonesia dalam Menghadapi Pandemi Covid-19. *J Ilm Univ Batanghari Jambi*. 2020;20(2):705. doi:10.33087/jiubj.v20i2.1010
 22. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res*. 2020;2020(July). doi:10.1155/2020/1357983
 23. Rahman HS, Aziz MS, Hussein RH, et al. The transmission modes and sources of COVID-19: A systematic review. *Int J Surg Open*. 2020;26:125-136. doi:10.1016/j.ijso.2020.08.017
 24. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5):321-327. doi:10.3949/CCJM.87A.20047
 25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172 (9):577-582. doi:10.7326/M20-0504
 26. Cascella M, Rajnik M, Aleem A et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, Treasure Island.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#>. Published 2021.
27. WHO. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2: Panduan interim. *World Heal Organ.* 2020;(September):1-19.
 28. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020. Pedoman Tatalaksana COVID-19. <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>. Published 2020.
 29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed June 20, 2021.
 30. Centers of Disease Control and Prevention. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Settings. Centers of Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html#print>. Accessed June 20, 2021.
 31. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with covid-19 pathology. *Int J Hypertens.* 2020. doi:10.1155/2020/8019360
 32. Hu X, Xing Y, Jia J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. *Sci ofthe Total Environ.* 2020;(January). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138812>.
 33. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal.* 2020;3(2):77. doi:10.22146/jcoemph.57325
 34. Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019;29(1):182-189. doi:10.1093/eurpub/cky098
 35. WHO. Hypertension. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Published 2019. Accessed June 15, 2021.
 36. Mohammed Nawi A, Mohammad Z, Jetly K, et al. The Prevalence and Risk Factors of Hypertension among the Urban Population in Southeast Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Hypertens.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/6657003
 37. Indonesia Ministry of Health. Basic Health Research (RISKESDAS) , Jakarta. *Agency Heal Res Dev.* 2018.
 38. Antonia Anna Lukito, Eka Harmeiwaty NMH. Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019. *Perhimpun Dr Hipertens Indones.* 2019:118.
 39. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort

- study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
40. Fang LK, G. Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. Vol 8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
 41. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-309. doi:10.20452/pamw.15272
 42. Chen X, Hu W, Ling J, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>.
 43. Chopra HK, Kasliwal RR, Muruganathan A, Wali M, Ram CVS. COVID-19, Hypertension, and Cardiovascular Disease. 2021;57-64. doi:10.4103/jod.jod
 44. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(10):1028-1046. doi:10.1038/s41440-020-0515-0
 45. Samrah SM, Al-Mistarehi AH, Kewan T, et al. Viral clearance course of covid-19 outbreaks. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:555-565. doi:10.2147/JMDH.S302891
 46. Chen X, Hu MT W, Yang M, et al. Risk factors for the delayed viral clearance in COVID-19 patients. *J Clin Hypertens*. 2021;23(8):1483-1489. doi:10.1111/jch.14308
 47. Hoffman EN, Kawachi H, Hirayama A, et al. Factors associated with prolonged duration of viral clearance in non-severe SARS-CoV-2 patients in Osaka, Japan. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):1-11. doi:10.1186/s12199-021-01035-y
 48. Newton AH, Cardani A BT. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 38(4):471-82. doi:10.1007/s00281-016-0558-0
 49. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1-12. doi:10.1186/s40249-020-00646-x
 50. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368(January):1-7. doi:10.1136/bmj.m606
 51. Wei CJ, Hu XX, Ye GM, Yang JM. Time and risk factors of viral clearance in COVID-19 patients. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(17):2131-2133. doi:10.1097/CM9.0000000000001467

52. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):268-271. doi:10.34172/aim.2020.09
53. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012-2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344-2356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
54. SeyedAlinaghi SA, Abbasian L, Solduzian M, et al. Predictors of the prolonged recovery period in COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):1-10. doi:10.1186/s40001-021-00513-x
55. Xue J, Zheng J, Shang X, et al. Risk factors for prolonged viral clearance in adult patients with COVID-19 in Beijing, China: A prospective observational study. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(August):107031. doi:10.1016/j.intimp.2020.107031
56. No Chen X, Zhu B H et al. Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. 2020. *Int J Infect Dis.* doi:org/10.1016/j.ijid.2020.06.091
57. Wang S, Zhang Q, Wang P, et al. Clinical features of hypertensive patients with COVID-19 compared with a normotensive group: Single-center experience in China. *Open Med.* 2021;16(1):367-374. doi:10.1515/med-2021-0225
58. O'Brien J, Du KY, Peng C. Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):1-12. doi:10.1186/s13048-020-00734-4
59. Goodman KE, Magder LS, Baghdadi JD, et al. Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Mortality Risk Across Age Groups: 66 646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4113-e4123. doi:10.1093/cid/ciaa1787
60. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1-11. doi:10.1186/s13293-020-00330-7
61. Kwok Leung Ong, Annette W.K. Tso, Karen S.L. Lam BMYC. Gender Difference in Blood Pressure Control and Cardiovascular Risk Factors in Americans With Diagnosed Hypertension. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105205
62. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS One.* 2017;12(5):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0178334
63. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):1-12. doi:10.1111/acel.13168

64. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;58(4):711-712. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.004
65. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
66. Zhou X, Zhu J, Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin–angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Hypertens.* 2020;00(00):656-660. doi:10.1080/10641963.2020.1764018
67. Bennasrallah C, Zemni I, Dhouib W, et al. Factors associated with a prolonged negative conversion of viral RNA in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:463-469. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.089
68. Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol.* 2021;39(6):705-716. doi:10.1038/s41587-020-00796-1

Lampiran 1. Data Master

1. Data Demografis Kelompok Hipertensi

No.	Nama	Usia	Jenis Kelamin	Recovery Time	Lama Recovery Time
1	ER	4	2	2	7
2	RO	6	2	1	16
3	VE	4	1	1	17
4	AR	4	2	2	12
5	DE	3	2	2	14
6	YA	3	2	2	12
7	MU	4	1	1	15
8	VI	2	2	2	13
9	SA	4	2	2	11
10	DE	4	2	1	17
11	VI	1	2	2	10
12	SO	5	2	2	9
13	ID	4	1	1	29
14	SI	6	1	1	16
15	FA	4	1	1	19
16	NU	4	1	2	14
17	KH	4	1	2	9
18	EF	3	1	2	13
19	MA	4	2	2	10
20	AH	3	1	2	9
21	SU	5	1	2	10
22	EL	5	2	1	17

23	HA	4	2	2	9
24	HA	4	1	2	10
25	NA	5	2	2	11
26	MU	4	2	2	10
27	LE	5	2	1	15
28	RA	1	2	2	7
29	MU	6	2	1	16
30	SU	4	1	1	15
31	AF	5	2	1	15
32	NU	3	2	1	20
33	SI	4	1	1	18
34	KH	6	2	1	16
35	LE	4	1	2	9
36	DE	1	2	2	10
37	YA	3	2	2	10
38	AR	3	2	2	12
39	FA	4	2	2	12
40	MU	4	1	2	11
41	SO	4	2	2	12
42	YU	5	2	2	8

2. Data Demografis Kelompok Non-Hipertensi

No.	Nama	Usia	Jenis Kelamin	Recovery Time	Lama Recovery Time
1	MA	2	2	2	9
2	SY	3	2	2	10

3	LI	5	2	2	10
4	NU	4	2	2	11
5	SY	2	2	2	10
6	DE	3	2	2	11
7	RA	2	2	2	7
8	PU	4	1	2	10
9	FI	3	2	2	8
10	NE	4	2	2	9
11	DE	4	2	2	8
12	JA	4	1	2	11
13	HE	2	1	1	16
14	RI	2	2	1	17
15	PI	2	2	2	7
16	AS	1	1	2	8
17	IB	4	2	1	16
18	KU	1	1	1	11
19	LI	4	1	2	6
20	KH	4	2	1	15
21	EL	5	2	2	12
22	DE	4	2	2	8
23	HE	4	2	1	15
24	ME	2	2	2	8
25	LI	4	2	2	12
26	RE	2	2	2	13
27	ZE	4	2	2	12
28	PU	4	1	2	14

29	RA	2	2	2	13
30	SY	2	2	2	11
31	NA	5	1	2	12
32	MA	2	2	2	13
33	LI	4	2	1	16
34	SY	5	2	2	14
35	BU	4	1	2	9
36	DE	3	1	2	12
37	WA	1	2	2	7
38	IB	1	1	2	8
39	HE	2	1	2	12
40	SY	3	2	2	8
41	RI	2	2	2	7
42	PI	1	1	2	9

3. Manifestasi Klinis Kelompok Komorbid Hipertensi

No.	Batuk	Demam	Anosmia	Ageusia	Dsypnea	Pilek	Mual/Muntah	Sakit Tenggorokan	Diare
1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
4	1	1	0	0	0	0	1	0	0
5	1	1	0	0	0	0	0	1	0
6	0	1	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	0	0	0	1	0	0	0
8	1	0	0	0	1	0	0	0	0
9	0	1	0	0	0	0	0	0	0
10	1	1	1	0	0	0	1	0	0
11	1	1	0	0	0	0	0	0	0
12	1	1	0	0	0	0	0	1	0
13	1	1	0	0	1	0	0	0	0
14	1	1	0	0	1	0	0	0	0
15	1	1	1	0	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	1	0	0	0	0
17	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	1	0	0	0	0	0	0	0
19	1	0	0	0	1	0	0	0	0
20	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	1	0	0	0	0
22	1	1	0	0	0	0	0	0	0

23	0	0	0	0	1	0	0	0	0
24	1	1	0	0	1	0	0	0	0
25	1	0	1	0	0	0	1	0	0
26	1	0	0	0	1	0	0	0	0
27	1	1	0	0	0	0	0	0	0
28	1	0	0	0	1	0	0	0	0
29	1	0	0	0	1	0	0	0	0
30	1	1	1	1	0	0	0	0	1
31	1	0	0	0	1	0	0	0	0
32	1	0	0	0	1	0	0	0	0
33	0	0	0	0	1	0	0	0	0
34	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	1	1	0	0	0	0	0	1	0
36	1	1	0	0	0	0	0	0	0
37	1	1	0	0	0	0	0	0	0
38	1	1	0	0	0	1	0	0	0
39	1	0	0	0	1	0	0	0	0
40	1	0	1	0	0	0	1	0	0
41	1	1	1	0	0	1	0	0	0
42	0	1	0	0	0	0	0	0	0

4. Manifestasi Klinis Kelompok Non-Hipertensi

No.	Batuk	Demam	Anosmia	Ageusia	Dsypnea	Pilek	Mual/Muntah	Sakit Tenggorokan	Diare
1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
4	1	1	0	1	0	0	0	0	1
5	0	1	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0	0	0	1	0
7	1	0	1	0	0	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0	0	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	0	0	0	1	0	0	0	0
11	1	0	0	0	0	1	0	0	0
12	1	1	0	0	0	0	0	0	0
13	1	1	0	0	0	0	0	0	0
14	1	1	1	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	1	1	0	0	1	0	0	0	0
17	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	1	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	0	0	0	0	0	0	0
20	1	1	1	0	0	0	0	0	0
21	1	1	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	0	0	0	0	0	0	0

23	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	1	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	0	0	0	0	0	1	0
26	1	1	1	0	0	0	0	0	0
27	1	0	0	0	0	0	0	1	0
28	1	0	0	0	1	0	0	0	0
29	1	1	0	0	0	0	0	0	0
30	1	1	0	0	0	0	0	0	0
31	1	1	0	0	0	0	0	0	0
32	1	0	0	0	1	0	0	0	0
33	1	0	0	0	1	0	0	0	0
34	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	0	1	0	0	0	0	0	0	0
36	1	1	0	0	0	0	0	0	0
37	0	1	0	0	0	0	0	0	0
38	1	0	0	0	1	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	1	0	0	0	0	0	0	0
42	1	0	0	0	0	1	0	0	0

Lampiran 2. Data Olahan SPSS Versi 25,0

1. Tabel Frekuensi

		Usia Pasien			Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	21-30 tahun	8	9.5	9.5	9.5
	31-40 tahun	14	16.7	16.7	26.2
	41-50 tahun	12	14.3	14.3	40.5
	51-60 tahun	35	41.7	41.7	82.1
	61-70 tahun	11	13.1	13.1	95.2
	71-80 tahun	4	4.8	4.8	100.0
	Total	84	100.0	100.0	

		Jenis Kelamin			Cumulative
		Frequency	Percent	Valid Percent	Percent
Valid	Laki-Laki	28	33.3	33.3	33.3
	Perempuan	56	66.7	66.7	100.0
	Total	84	100.0	100.0	

Lama Recovery Time

Komorbid	Mean	Median	Maximum	Minimum	Range	Grouped Median	Sum
Hipertensi	12.98	12.00	29	7	22	12.14	545
Non-Hipertensi	10.83	11.00	17	6	11	10.67	455
Total	11.90	11.00	29	7	23	11.32	1000

Statistics

Lama Recovery Time

N	Valid	84
	Missing	0
Mean		11.92
Median		11.00

2. Analisis Univariat

Usia Pasien * Komorbid Hipertensi Crosstabulation

		Komorbid Hipertensi		Total	
		Hipertensi	Non-Hipertensi		
Usia Pasien	21-30 tahun	Count	3	5	8
		% within Komorbid Hipertensi	7.1%	11.9%	9.5%
		% of Total	3.6%	6.0%	9.5%
	31-40 tahun	Count	1	13	14
		% within Komorbid Hipertensi	2.4%	31.0%	16.7%
		% of Total	1.2%	15.5%	16.7%
	41-50 tahun	Count	7	5	12
		% within Komorbid Hipertensi	16.7%	11.9%	14.3%
		% of Total	8.3%	6.0%	14.3%
	51-60 tahun	Count	20	15	35
		% within Komorbid Hipertensi	47.6%	35.7%	41.7%
		% of Total	23.8%	17.9%	41.7%
61-70 tahun	Count	7	4	11	
	% within Komorbid Hipertensi	16.7%	9.5%	13.1%	
	% of Total	8.3%	4.8%	13.1%	
71-80 tahun	Count	4	0	4	
	% within Komorbid Hipertensi	9.5%	0.0%	4.8%	
	% of Total	4.8%	0.0%	4.8%	
Total	Count	42	42	84	
	% within Komorbid Hipertensi	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%	

Jenis Kelamin * Komorbid Hipertensi Crosstabulation

		Komorbid Hipertensi		Total	
		Hipertensi	Non-Hipertensi		
Jenis Kelamin	Laki-Laki	Count	15	13	28
		% within Jenis Kelamin	53.6%	46.4%	100.0%
		% within Komorbid Hipertensi	35.7%	31.0%	33.3%
		% of Total	17.9%	15.5%	33.3%
	Perempuan	Count	27	29	56
		% within Jenis Kelamin	48.2%	51.8%	100.0%
		% within Komorbid Hipertensi	64.3%	69.0%	66.7%
		% of Total	32.1%	34.5%	66.7%
Total	Count	42	42	84	
	% within Jenis Kelamin	50.0%	50.0%	100.0%	
	% within Komorbid Hipertensi	100.0%	100.0%	100.0%	
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%	

Manifestasi_Klinis*Hipertensi Crosstabulation

		Komorbid Hipertensi		Total	
		Hipertensi	Non-Hipertensi		
Manifestasi_Klinis	Batuk	Count	33	35	68
		% within Hipertensi	35.9%	43.8%	
		% of Total	19.2%	20.3%	39.5%
	Demam	Count	25	25	50
		% within Hipertensi	27.2%	31.3%	
		% of Total	14.5%	14.5%	29.1%
	Anosmia	Count	6	5	11
		% within Hipertensi			
		% of Total			

	% within Hipertensi	6.5%	6.3%	
	% of Total	3.5%	2.9%	6.4%
Ageusia	Count	1	2	3
	% within Hipertensi	1.1%	2.5%	
	% of Total	0.6%	1.2%	1.7%
Sesak nafas	Count	16	7	23
	% within Hipertensi	17.4%	8.8%	
	% of Total	9.3%	4.1%	13.4%
Pilek	Count	3	2	5
	% within Hipertensi	3.3%	2.5%	
	% of Total	1.7%	1.2%	2.9%
Nause/Vomit	Count	4	0	4
	% within Hipertensi	4.3%	0.0%	
	% of Total	2.3%	0.0%	2.3%
Sakit Tenggorokan	Count	3	3	6
	% within Hipertensi	3.3%	3.8%	
	% of Total	1.7%	1.7%	3.5%
Diare	Count	1	1	2
	% within Hipertensi	1.1%	1.3%	
	% of Total	0.6%	0.6%	1.2%
Total	Count	92	80	172
	% of Total	53.5%	46.5%	100.0%

Percentages and totals are based on responses.

a. Dichotomy group tabulated at value 1.

3. Analisis Bivariat

Komorbid Hipertensi * Recovery Time Crosstabulation

		Recovery Time		Total
		Prolonged	Non-Prolonged	
Komorbid Hipertensi	Count	15	27	42
	% within Komorbid Hipertensi	35.7%	64.3%	100.0%
	% within Recovery Time	68.2%	43.5%	50.0%
	% of Total	17.9%	32.1%	50.0%
	Count	7	35	42
	% within Komorbid Hipertensi	16.7%	83.3%	100.0%
	% within Recovery Time	31.8%	56.5%	50.0%
Total	Count	22	62	84
	% within Komorbid Hipertensi	26.2%	73.8%	100.0%
	% within Recovery Time	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	26.2%	73.8%	100.0%


Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.941 ^a	1	.047		
Continuity Correction ^b	3.018	1	.082		
Likelihood Ratio	4.012	1	.045		
Fisher's Exact Test				.081	.041
Linear-by-Linear Association	3.894	1	.048		
N of Valid Cases	84				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Lampiran 3 . Ethical Clearance



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
 FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"
 No : 592/KEPK/FKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
 The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Rizki Ananda Aladin
 Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
 Name of the Institution Faculty of Medicine University Muhammadiyah Sumatera Utara


Dengan Judul
 Title

"PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP RECOVERY TIME PADA PASIEN COVID-19 DI RSUP M. DJAMIL PADANG "
"THE EFFECT OF HYPERTENSION ON RECOVERY TIME IN COVID-19 PATIENTS OF RSUP DR. M. DJAMIL PADANG"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.


Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 25 Agustus 2021 sampai dengan tanggal 25 Agustus 2022
 The declaration of ethics applies during the periode August 25, 2021 until August 25, 2022



Medan, 25 Agustus, 2021
Ketua
Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 4 Surat Izin Penelitian



Etiquet Cordas et Terpentaya

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488
 Website : <http://www.fk.umsu.ac.id> E-mail : fk@umsu.ac.id

Nomor : 1235/II.3-AU/UMSU-08/A/2021
 Lamp. : -
 Hal : **Mohon Izin Penelitian**

Medan, 05 Safar 1443 H
 13 September 2021 M

Kepada : Yth. Direktur RSUP Dr. M Djamil Padang
 di
 Tempat


Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut :


N a m a : Rizki Ananda Aladin
NPM : 1808260061
Semester : VI (Enam)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Judul : Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadap *Recovery Time* Pada Pasien Covid-19 Di
 RSUP M. Djamil Padang

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



Hormat kami,
 An. Dekan
 Wakil Dekan I,



dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
 NIDN : 0106098201

Tembusan :

1. Wakil Rektor I UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
3. *Pertinggal*

Lampiran 5 Surat Izin Penelitian dari Rumah Sakit



RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
DIREKTORAT PELAYANAN MEDIK, KEPERAWATAN DAN PENUNJANG
INSTALASI REKAM MEDIK

Jalan Perintis Kemerdekaan Padang – 25127
 Phone: (0751) 32371, 810253, 810254 Fax : (0751) 32371
 Email ; rekammedisjamil52@gmail.com

SURAT KETERANGAN
NOMOR : LB.01.02/2.4.16/424/2021

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yurianti Mardian
 NIP : 198403312006042002
 Jabatan : Ka. Instalasi rekam Medis

Menerangkan bahwa

Nama : Rizki Ananda Aladin
 NPM : 1808260061

Telah melakukan pengambilan data Status Pasien Covid-19 Juli 2020 – Juni 2021
 untuk keperluan penelitian

Demikian Surat Keterangan ini dibuat untuk digunakan seperlunya



Yurianti Mardian, AMd.RM

Lampiran 7. Artikel Publikasi

PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP RECOVERY TIME PADA PASIEN COVID-19 DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Rizki Ananda Aladin¹⁾, Annisa²⁾, Ahmad Handayani³⁾

1. Faculty of medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

2. Microbiology Department, Faculty of medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

3. Cardiology Department, Faculty of medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Corresponding Author : annisa@umsu.ac.id

Abstract

Introduction : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), that is currently a global challenge is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The severity and mortality rate of COVID-19 was found to be influenced by the presence of comorbidities from the patient. And thus will affect the healing process in the patient itself. The most common comorbidity in COVID-19 patients is hypertension, followed by diabetes. Hypertension was mentioned as the predominant factor of COVID-19 infection. Therefore to adjust the appropriate treatment and prevention measures of COVID-19, it is important to know the predictor factors that play a role in the healing process of this disease. This study aimed to determine whether there is an effect of hypertension with recovery time in COVID-19 patients. **Methods**: This is an analytical research with the approach of cross-sectional. A total of 84 samples were taken which were divided into two groups, namely hypertensive and non-hypertensive groups. Data obtained from medical records consist of demographic data, characteristics of clinical manifestations and negative PCR conversion time. Data were analyzed using Chi-Square Fisher Exact. **Results**: The results showed that between the 2 groups, the incidence of prolonged recovery time was higher in hypertensive patients (35.7% vs. 16.7%). The result of bivariate analysis between hypertension and recovery time was $p = 0.047$ ($p < 0.05$). **Conclusion** : There is an association between hypertension and recovery time

Keywords : COVID-19, Hypertension, Recovery Time, Viral clearance

Pendahuluan

COVID-19 (Coronavirus disease 2019), penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 adalah penyakit yang menjadi tantangan global saat ini karena tingkat penyebarannya yang sangat pesat. Virus ini termasuk dalam kelas beta-coronavirus, bersama dengan *Middle East*

Respiratory Syndrome coronavirus (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS)* yang sebelumnya menjadi epidemi pada satu dekade yang lalu.¹ COVID-19 ini berawal dari munculnya wabah pneumonia di Wuhan, Provinsi Hubei, China yang pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019.

Peneliti mengidentifikasi virus penyebab pneumonia yaitu sebuah novel coronavirus, 2019-nCoV yang kemudian berubah menjadi SARS-CoV-2.²

Penyebaran virus SARS-Cov-2 terjadi begitu cepat ke berbagai belahan dunia. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan wabah ini sebagai pandemi dengan nama COVID-19.³ Dari data oleh *John Hopkins University* di 220 negara di dunia, sampai saat ini telah dilaporkan sekitar 172,3 juta kasus konfirmasi COVID-19 dan tercatat sebanyak 3,7 juta kematian sejak kasus pertama di tahun 2019.² Di Asia Tenggara, dengan kasus konfirmasi 32 juta dan kasus meninggal 418 ribu (1,3%),⁴ Indonesia menduduki urutan pertama dengan kasus terbanyak 1,8 juta (24%), dan urutan kedua *Mortality Rate* tertinggi setelah Philipina yaitu sekitar 192.82 dengan 51 ribu kematian.²

Kasus COVID-19 terdeteksi pertama kali di Indonesia pada 2 Maret 2020 di Depok, dengan jumlah 2 orang terkonfirmasi positif.⁵ Sumatera Barat sebagai salah satu provinsi yang terkena, memiliki urutan ke-11 di Indonesia dan urutan ke-2 di Sumatera setelah Riau dengan kasus positif 45.617 (1,5%), dengan tingkat kesembuhan (45.617).⁶ Sebagai salah satu kota yang paling terkena dampak COVID-19 di Provinsi Sumatera Barat, Kota Padang dinilai memiliki komorbiditas yang tinggi. Berdasarkan profil kesehatan Kota Padang tahun 2019, sebaran kasus penderita dengan komorbid ditemukan di semua kecamatan di Kota Padang.⁷

Komorbiditas adalah penyakit penyerta yang menggambarkan adanya penyakit lain yang dialami selain penyakit utama. Berdasarkan temuan penelitian oleh Guan *et al*, pasien dengan komorbiditas memiliki severitas penyakit yang lebih berat dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komorbid. Banyak dari hasil prognosis buruk pada pasien COVID-19

dikaitkan dengan kondisi komorbiditas kardiovaskular.⁸ Studi oleh Guan *et al*, menemukan bahwa hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum pada pasien COVID-19 yaitu (16,9%), diikuti oleh diabetes (8,2%), penyakit kardiovaskular (3,7%), penyakit serebrovaskular (1,9%), PPOK (1,5%) dan keganasan (1,1%).⁹ Dalam beberapa penelitian, pasien COVID-19 dengan hipertensi dikaitkan dengan hasil kesehatan yang buruk, lama rawat di rumah sakit yang lebih lama, dan masuk ICU.¹⁰ Hubungan antara hipertensi dengan mortalitas atau severitas pada pasien COVID-19 sebagian besar dapat dijelaskan oleh peningkatan usia dan prevalensi penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi. Keduanya merupakan faktor risiko yang terkenal untuk kematian pada pasien kritis.¹¹

Hipertensi sendiri merupakan penyakit yang sangat umum dan paling banyak disandang masyarakat. Di Indonesia, hipertensi memiliki prevalensi yang tinggi, sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas tahun 2013.¹² Di Indonesia, saat ini hipertensi menduduki peringkat pertama penyakit komorbid pada pasien COVID-19 terbanyak yaitu sekitar 50% yang diikuti oleh DM 36,5%, dan penyakit jantung 7,5%. Dengan tingkat kematian dan tingkat kesembuhan Hipertensi, DM dan Penyakit Jantung berturut turut yaitu 9,4%, 9,8%, 5,5% dan 40%, 26,4%, 11,8%.⁶

Sebuah penelitian di Ethiopia dengan 306 sampel penderita COVID-19 dengan komorbid, dimana Hipertensi dan DM menjadi komorbid dominan kedua dan ketiga mendapatkan bahwa memiliki satu atau lebih penyakit penyerta secara signifikan menunda pembersihan virus (*Viral Clearance*) dari tubuh sekitar 93% lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komorbid.¹³

Durasi pemulihan (*Recovery Time*) didefinisikan sebagai jumlah hari antara tes

rRT-PCR pertama positif untuk SARS-CoV-2 dan dua hasil negatif berturut-oleh rRT-PCR di 24 jam. *Recovery Time* memiliki definisi yang sama dengan *Viral Clearance Time (VCT)*.¹³ Studi oleh Liping *et al* menunjukkan bahwa hipertensi dan Level trigliserida adalah salah faktor penting yang berhubungan dengan *viral clearance*.¹⁴ Bukti yang menunjukkan durasi pemulihan (*Recovery Time*) dari COVID-19 diperlukan untuk menyesuaikan tindakan pengobatan dan pencegahan yang tepat.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional* dimana peneliti mengobservasi dan menganalisis hubungan antara 2 variabel yaitu *recovery time* sebagai variabel dependen dan komorbid hipertensi sebagai variabel independen di satu waktu pengukuran. Penelitian dilaksanakan pada Bulan Juli 2021 - Desember 2021 di Rumah Sakit Umum Pusat. Dr. M. Djamil, Padang Provinsi Sumatera Barat. Sampel penelitian ini adalah pasien COVID-19 rawat inap di RSUP. Dr. M. Djamil, Padang Provinsi Sumatera Barat pada bulan September 2020 – Desember 2020, yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dengan besar Sampel 42 orang per kelompok terbagi atas kelompok yaitu Hipertensi (HT) dan Non-Hipertensi (Non-HT), dan besar total jumlah sampel 84 orang. Besar Sample didapatkan dengan menggunakan teknik *Consecutive Sampling*.

Data penelitian merupakan data sekunder yaitu menggunakan rekam medis. Data yang diambil meliputi Data Pribadi dari pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu Usia, Jenis Kelamin, Riwayat Penyakit, manifestasi klinis dan data mengenai lama waktu pasien COVID-19 dari hari pertama terkonfirmasi positif

menjadi negative dengan RT-PCR dua kali berturut-turut dalam 24 jam serta keterangan adanya komorbiditas hipertensi. Data dianalisis menggunakan *Chi-Square Fisher Exact*.

Hasil Penelitian

Analisis Univariat

Tabel 1.1 menggambarkan distribusi frekuensi subjek penelitian yaitu pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUP M Djamil Padang. Dari total 84 orang sampel didapatkan usia terbanyak yaitu 51 – 60 tahun dengan jumlah 35 (41,7%) orang. Pada pasien COVID-19 dengan hipertensi didapatkan usia paling tinggi berturut turut adalah berusia 51 – 60 tahun yaitu 20 (47,6%) orang, usia 41 – 50 & 61- 70 tahun dengan jumlah 7 (16,7%) orang dan 71 – 80 berjumlah 4 (9,5%) orang. Sedangkan pada pasien non-hipertensi usia paling banyak berturut turut adalah 51 – 60 dengan jumlah 15 (37,5%) orang, usia 31 – 40 berjumlah 13 (31%) orang dan terakhir berusia 21 – 30 dan 41 – 50 dengan jumlah yang sama yaitu 5 (11,9%) orang. Jenis kelamin terbanyak dari seluruh total sampel adalah perempuan dengan total 56 (66,7%) orang, yang berjumlah 27 (64,3%) orang pada pasien hipertensi, dan 29 (69%) orang pada pasien non hipertensi.

Tabel 1.2 menunjukkan distribusi manifestasi klinis pada pasien COVID-19. Didapatkan gejala terbanyak yang dialami pasien COVID-19 yaitu batuk yang dialami sekitar 68 (81%) orang, diikuti dengan demam dengan jumlah 50 (59,5%) orang dan sesak nafas yaitu 23 (27,4%) orang. Manifestasi klinis paling sedikit yaitu Mual/Muntah yang dialami 4 (4,8%) orang, ageusia dengan jumlah 3 (3,6%) orang dan diare dengan jumlah 2 (2,4%) orang. Urutan manifestasi klinis yang paling banyak dialami pada pasien hipertensi maupun non hipertensi adalah sama, namun

terdapat perbandingan yang didapat antara kedua kelompok tersebut yaitu manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi pada pasien hipertensi dengan jumlah 16 (38,1%) orang dibandingkan dengan yang tidak hipertensi yang berjumlah 7 (16,7%) orang,

sedangkan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi dengan jumlah 33 (78,6%) orang dibandingkan dengan yang tidak hipertensi dengan jumlah 35 (83,3%) orang.

Tabel 1.1 Distribusi Karakteristik Sampel

Variabel	Kelompok				Total	
	Hipertensi		Non Hipertensi			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Usia						
21 – 30 tahun	3	7,1	5	11,9	8	9,5
31 – 40 tahun	1	2,4	13	31	14	16,7
41 – 50 tahun	7	16,7	5	11,9	12	14,3
51 – 60 tahun	20	47,6	15	37,5	35	41,7
61 – 70 tahun	7	16,7	4	9,5	11	13,1
71 – 80 tahun	4	9,5	0	0	4	4,8
Jenis Kelamin						
Laki- Laki	15	35,7	13	31	28	33,3
Perempuan	27	64,3	29	69	56	66,7

Tabel 1.2 Distribusi Karakteristik Sampel berdasarkan Manifestasi Klinis

Variabel	Kelompok				Total	
	Hipertensi		Non – Hipertensi			
	N	%	N	%	N	%
Manifestasi Klinis						
Batuk	33	78,6	35	83,3	68	81
Demam	25	59,5	25	59,5	50	59,5
Anosmia	6	14,3	5	11,9	11	13,1
Ageusia	1	2,4	2	4,8	3	3,6
Sesak nafas	16	38,1	7	16,7	23	27,4
Pilek	3	7,1	2	4,8	5	6
Mual/Muntah	4	9,5	0	0	4	4,8
Sakit Tenggorokan	3	7,1	3	7,1	6	7,1
Diare	1	2,4	1	2,4	2	2,4

Tabel 1.3 Hubungan Hipertensi dengan Recovery Time

Kelompok	Recovery Time				P Value
	Prolonged		Non- Prolonged		
	N	%	N	%	
Hipertensi	15	35,7	27	64,3	0,04
Non Hipertensi	7	16,7	35	83,3	

Analisis Bivariat

Berdasarkan Tabel 1.3 hasil pengujian untuk total 84 orang pasien COVID-19, yang terbagi atas dua kelompok yaitu hipertensi dan non-hipertensi. Didapatkan pasien dengan prolonged recovery time berjumlah 15 (35,7%) orang pada pasien hipertensi dan berjumlah 7 (16,7%) orang pada pasien non-hipertensi. Sedangkan recovery time yang normal / non-prolonged berjumlah 27 (64,3%) orang pada pasien hipertensi dan 35 (83,3%) orang pada pasien non-hipertensi. Dilakukan uji Chi-Square untuk melihat hubungan antara kedua variable komorbid hipertensi dan recovery time. Berdasarkan output "Test Statistics" diketahui bahwa nilai *Asymp. Sig. (2-tailed)* sebesar 0.047 ($p < 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis diterima. Terdapat adanya hubungan antara hipertensi dengan recovery time.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan sampel paling banyak berusia 51 – 60 tahun, baik pada pasien dengan komorbid hipertensi maupun tidak. Hasil penelitian ini sejalan dengan salah satu penelitian dalam jurnal review yang dilakukan Andhikari, yang mendapatkan sampel berusia rata-rata 55 tahun dengan distribusi terbanyak berusia 50-59 tahun.¹⁵ Begitu juga dengan penelitian oleh Weie *et al* dan Xiaoping *et al* yang mendapatkan sampel berusia median 54 tahun.^{16,17} Menurut literatur review yang dilakukan oleh Huang *et al*, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa orang berusia pertengahan (40-60 tahun), dengan usia rata-rata saat onset, yaitu 55 tahun lebih rentan terhadap COVID-19.¹⁸ Untuk kejadian hipertensi sendiri prevalensinya ditemukan tinggi pada orang berusia tua. Ditunjukkan dalam penelitian oleh Kamyshnyi *et al*, dimana usia rata-rata yang lebih tinggi secara

signifikan menunjukkan adanya peningkatan prevalensi hipertensi arterial.¹⁹ Hal ini juga ditunjukkan dalam penelitian Survei Nasional Cina yang mendapatkan bahwa 44,6% dari populasi berusia 55-64 tahun memiliki hipertensi.²⁰

Dari beberapa penelitian dijelaskan bahwa usia merupakan faktor yang dapat berpengaruh dalam proses recovery time pada pasien COVID-19. Hal ini dijelaskan dalam penelitian oleh Seyed *et al* yang menunjukkan bahwa usia 50 tahun ke atas ($p=0,02$) memiliki hubungan yang signifikan dengan recovery time.²¹ Hal ini juga ditunjukkan dalam penelitian oleh Wei *et al* yang mendapatkan bahwa usia 55 tahun atau lebih ($P = 0,026$) berkaitan dengan konversi negatif RT-PCR yang tertunda.¹⁶ Dijelaskan bahwa hal ini dapat dikaitkan dengan defek yang terjadi pada sel T dan sel B, dimana berkurangnya fungsi dan proliferasi sel serta kelebihan produksi sitokin tipe 2 yang disebabkan oleh penuaan, dapat menyebabkan pengendalian replikasi virus serta respons inflamasi host yang kurang terkontrol yang berpotensi menyebabkan penundaan pembersihan virus sehingga memperpanjang proses penyembuhan.^{16,22,23}

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa jenis kelamin paling banyak adalah perempuan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Samrah *et al* yang mendapatkan sampel dengan lebih dari separuh pasien (57,3%) dengan jenis kelamin perempuan.²⁴ Hal ini juga sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* dimana dari 161 pasien 90 (55,9%) orang diantaranya berjenis kelamin perempuan.¹⁷

Meskipun tingkat insidensi maupun mortalitas COVID-19 pada jenis kelamin wanita dinyatakan cenderung rendah.^{25,26} Sampai saat ini sebenarnya perbedaan patogenesis COVID-19 pada pria dan wanita masih tidak dapat dipahami dengan baik, dan bisa saja multifaktorial.²⁷ Dari

sebuah penelitian oleh Ong *et al*, wanita memiliki lebih banyak faktor risiko daripada laki-laki, baik di antara orang-orang dengan tekanan darah yang tidak terkontrol dan mereka yang memiliki tekanan darah terkontrol.²⁸ Sebuah penelitian menemukan bahwa ACE2 lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding laki-laki, dan diduga estrogen berkontribusi dalam ekspresi ACE2 ini.²⁹ Menurut penelitian oleh Wang *et al* didapatkan bahwa tidak adanya perbedaan signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan dalam infeksi COVID-19.³⁰ Penelitian oleh Samrah *et al* juga mendapatkan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin wanita dan lama proses penyembuhan.²⁴ Oleh karena itu dibutuhkannya penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi perbedaan terkait jenis kelamin ini.

Dari hasil penelitian ini didapatkan manifestasi klinis yang paling banyak yaitu batuk (81%), demam (59,5%), dan sesak nafas (27,4%). Dan gejala yang paling sedikit adalah pilek dan sakit tenggorokan (7,1%) serta diare dan ageusia (2,4%). Dengan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi (78,6% vs 83,3%), dan sebaliknya mengalami manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi (38,1% vs 16,7%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Karyono yang mendapatkan bahwa gejala paling umum pada pasien COVID-19 di Indonesia adalah batuk (76,2%), demam (47,1%), dan sesak nafas (41,6%).³¹ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Guan *et al* yang mendapatkan bahwa demam merupakan gejala umum pertama yang dialami 88,7% pasien COVID-19 selama rawat inap dan gejala paling umum kedua yaitu batuk (67,8%), sedangkan gejala yang paling sedikit dialami adalah mual atau

muntah (5,0%) dan diare (3,8%).³² Hasil ini juga sejalan dengan sebuah jurnal review oleh Ge *et al* yang mendapatkan gejala umum pada pasien COVID-19 adalah demam (77,4-98,6%), batuk (59,4-81,8%), fatigue (38,1-69,6%), sesak nafas (3,2-55,0%), mialgia (11,1-34,8%), produksi sputum (28,2-56,5%), dan sakit kepala (6,5-33,9%). Sedangkan gejala yang paling sedikit dialami yaitu sakit tenggorokan, rhinorrhea, nyeri dada, hemoptisis, kongesti konjungtiva, diare, mual, dan muntah.³³ Dijelaskan bahwa batuk dan demam merupakan gejala yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19.^{23,30,34}

Hasil penelitian ini mendapatkan manifestasi klinis sesak nafas lebih tinggi pada pasien hipertensi dengan jumlah 16 (38,1%) orang dibandingkan dengan kelompok non-hipertensi yang berjumlah 7 (16,7%) orang, sedangkan manifestasi klinis batuk lebih rendah pada pasien hipertensi dengan jumlah 33 (78,6%) orang dibandingkan dengan yang kelompok non-hipertensi dengan jumlah 35 (83,3%) orang. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Huang *et al* yang mendapatkan bahwa pasien hipertensi mengalami sesak nafas lebih banyak (61,1%), dibandingkan dengan pasien nonhipertensi (47,2%), dan mengalami gejala batuk lebih sedikit (55,8%) dibandingkan pasien dengan kelompok non-hipertensi (67,5%).¹⁰ Hal ini juga ditemukan pada penelitian oleh Samrah *et al* dimana pasien yang memiliki manifestasi klinis batuk ($p=0,013$) dan sesak nafas ($p=0,045$), mengalami *recovery time* yang memanjang dibanding dengan yang tidak memiliki gejala tersebut.²⁴ Gejala yang berkembang pada pasien adalah prediktor konversi RNA negatif yang berkepanjangan. Kasus dengan derajat ringan ditemukan memiliki pembersihan virus awal dibandingkan dengan kasus dengan derajat berat, di mana *viral load*

rata-rata 60 kali lebih tinggi daripada kasus ringan. Hal ini menunjukkan bahwa viral load yang lebih tinggi mungkin terkait dengan periode pelepasan virus yang lebih lama, dan menyebabkan proses *recovery* yang lama.³⁵

Dari penelitian didapatkan bahwa lama *recovery time* dengan median waktu 11 hari. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Chen *et al* yang mendapatkan waktu *recovery* dengan median 11 hari untuk seluruh total sample.¹⁷ Berbeda dengan penelitian oleh Samrah *et al* yang mendapatkan nilai median 13 hari.²⁴ Begitu juga penelitian Chen *et al*, yang mendapatkan *recovery time* dengan waktu 15 hari, untuk pasien hipertensi³⁶

Dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara komorbid hipertensi dengan *recovery time* ($p=0,04$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Seyed *et al* yang menunjukkan bahwa hipertensi ($p=0,005$) memiliki hubungan yang signifikan dengan *recovery time*.²¹ Temuan ini juga sejalan dengan penelitian Xue *et al* dimana diantara pasien dengan *prolonged recovery time*, hipertensi ($p=0,005$) menjadi salah satu faktor yang berpengaruh yang signifikan.²³ Hal ini juga sejalan dengan penelitian Chen *et al* dimana hipertensi ($p=0,01$) mempunyai kaitan dengan lama pembersihan virus.³⁶ Hal ini juga didukung oleh penelitian Hoffman *et al* yang mendapatkan bahwa pasien dengan komorbiditas ($p=0,001$) mengalami durasi *recovery time* lebih panjang 3 hari. Dibandingkan dengan yang tidak memiliki komorbid.³⁷ Begitu juga dengan penelitian oleh Abraham *et al* yang menjelaskan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas ($p=0,004$) mengalami proses *viral clearance* yang cenderung lebih lama dibandingkan dengan yang sama sekali tidak memiliki komorbid.¹³

Temuan ini mungkin terkait dengan perubahan *Renin-Angiotensin-Aldosteron*

System (RAAS). pada pasien dengan hipertensi. ACE2 yang merupakan molekul kunci untuk infeksi SARS-CoV-2 merupakan bagian dari RAAS, yang mengatur homeostasis tekanan darah dan respons perbaikan vaskular. Disregulasi RAAS mengakibatkan penurunan konsentrasi Ang (1-7) yang selanjutnya mungkin menjadi mekanisme sentral patogenesis COVID-19.^{23,38} Dalam penelitian oleh Trump *et al* menunjukkan bahwa terdapat adanya predisposisi inflamatorik pada subtype sel imun yang berbeda yang telah diamati pada pasien hipertensi, bahkan sebelum infeksi SARS-Cov-2. Dijelaskan pada penelitian ini bahwa secara keseluruhan, COVID-19 menyebabkan perubahan pada sebagian besar sel epitel dan sel imun. Sel yang terutama diinfeksi yaitu sel sekretori dan sel bersilia. Sel-sel ini secara signifikan cenderung menurun pada pasien COVID-19 dengan hipertensi, dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi, terlepas dari penggunaan obat anti-hipertensi. Ditemukan bahwa secara keseluruhan obat anti hipertensi ACEI berhubungan dengan dengan respons antivirus sel intrinsik yang kuat dalam sel sekretori pasien yang positif SARS-CoV-2. Dan disimpulkan bahwa dibandingkan dengan ACE1, pasien dengan pengobatan ARB menunjukkan respons hiperinflamasi yang berlebihan. Hal ini yang mungkin berkontribusi pada keterlambatan yang diamati dalam *viral clearance* dan menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap resiko peningkatan severitas pasien hipertensi dan memperpanjang proses penyembuhan.³⁸ Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian Chen *et al* yang mendapatkan bahwa penggunaan ACEI/ARB tidak membuat perbedaan statistik dengan waktu *viral clearance*.¹⁷ Beberapa faktor lain dapat mempengaruhi dari proses pemulihan COVID-19, maka dari itu diperlukannya

analisis lebih lanjut mengenai faktor- faktor lain yang dapat mempengaruhi dari hasil penelitian ini. Faktor yang disebutkan dapat berpengaruh dengan *recovery time* antara lain gambaran radiologis thorax yang abnormal,²⁴ onset masuk rumah sakit,²² perkembangan ARDS,¹⁶ penggunaan kortikosteroid,^{17,36} penggunaan immunoglobulin intravena,¹⁷ serta peningkatan IL-6 dan peningkatan persentase sel NK.²³

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUP DR M. Djamil Padang mengenai pengaruh komorbid hipertensi dengan *recovery time* pada pasien COVID-19, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat hubungan yang signifikan antara komorbid hipertensi dengan *recovery time* pada pasien COVID-19.
2. Distribusi pasien paling banyak berusia 51-60 tahun pada pasien COVID-19 dengan hipertensi maupun non-hipertensi.
3. Gejala yang paling banyak ditemui adalah demam, batuk, dan sesak nafas. Dimana batuk lebih banyak dialami oleh pasien dengan hipertensi dan gejala sesak nafas lebih banyak dialami oleh pasien non-hipertensi

Referensi

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
2. Southeast Asia Program. Southeast Asia Covid-19 Tracker. Johns Hopkins University and Southeast Asian Health Ministries. <https://www.csis.org/programs/southeast-asia-program/projects/southeast-asia-covid-19-tracker>. Published 2021. Accessed June 28, 2021.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-160.
4. Kemkes P. Peta Sebaran COVID 19 INDONESIA. INFEKSI EMERGING, Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>. Published 2021.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). *MenKes/413/2020*. 2020;2019:207.
6. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran Covid-19. 2021. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>.
7. Yuniarti E, Yuniarti E, Hermon D, et al. Mapping the High Risk Populations Against Coronavirus Disease 2019 in Padang West Sumatra Indonesia. *Int Journals Sci High Technol*. 2020;20(2):50-58. <https://ijpsat.ijshjournals.org/index.php/ijpsat/article/view/1754>.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;74(10):640. doi:10.1183/13993003.00547-2020
10. Huang S, Wang J, Liu F, et al. COVID-19 patients with hypertension have

- more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res.* 2020;43(8):824-831.
11. Carlos Enrique Leiva Sisniegues, Walter Gastón Espeche MRS. Arterial hypertension and the risk of severity and mortality of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;4(1):1-5.
 12. Kemenkes RI. Hipertensi. *Kementrian Kesehatan RI.* 2019:1-5. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hipertensi-si-pembunuh-senyap.pdf>.
 13. Abraham SA, Tessema M, Defar A, et al. Time to recovery and its predictors among adults hospitalized with COVID-19: A prospective cohort study in Ethiopia. *PLoS One.* 2020;15(12 December):1-11.
 14. Wang L, Zhang Y, Cheng Y, et al. Serum triglyceride level and hypertension are highly associated with the recovery of COVID-19 patients. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6646-6654.
 15. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):1-12.
 16. Wei CJ, Hu XX, Ye GM, Yang JM. Time and risk factors of viral clearance in COVID-19 patients. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(17):2131-2133. [10.1097/CM9.0000000000001467](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001467)
 17. Chen X, Hu MT W, Yang M, et al. Risk factors for the delayed viral clearance in COVID-19 patients. *J Clin Hypertens.* 2021;23(8):1483-1489.
 18. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):268-271.
 19. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with covid-19 pathology. *Int J Hypertens.* 2020.
 20. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012-2015. *Circulation.* 2018;137(22):2344-2356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380
 21. SeyedAlinaghi SA, Abbasian L, Solduzian M, et al. Predictors of the prolonged recovery period in COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):1-10.
 22. Hu X, Xing Y, Jia J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. *Sci ofthe Total Environ.* 2020;(January). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138812>.
 23. Xue J, Zheng J, Shang X, et al. Risk factors for prolonged viral clearance in adult patients with COVID-19 in Beijing, China: A prospective observational study. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(August):107031.
 24. Samrah SM, Al-Mistarehi AH, Kewan T, et al. Viral clearance course of covid-19 outbreaks. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:555-565.
 25. O'Brien J, Du KY, Peng C. Incidence, clinical features, and outcomes of COVID-19 in Canada: impact of sex and age. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):1-12.
 26. Goodman KE, Magder LS, Baghdadi JD, et al. Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Mortality Risk Across Age Groups: 66 646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4113-e4123.

27. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1-11.
28. Kwok Leung Ong, Annette W.K. Tso, Karen S.L. Lam BMYC. Gender Difference in Blood Pressure Control and Cardiovascular Risk Factors in Americans With Diagnosed Hypertension.
29. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):1-12.
30. Wang S, Zhang Q, Wang P, et al. Clinical features of hypertensive patients with COVID-19 compared with a normotensive group: Single-center experience in China. *Open Med.* 2021;16(1):367-374.
31. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal.* 2020;3(2):77.
32. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;58(4):711-712.
33. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
34. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;368(January):1-7.
35. Bennasrallah C, Zemni I, Dhouib W, et al. Factors associated with a prolonged negative conversion of viral RNA in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:463-469.
36. Chen X, Hu W, Ling J, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>.
37. Hoffman EN, Kawachi H, Hirayama A, et al. Factors associated with prolonged duration of viral clearance in non-severe SARS-CoV-2 patients in Osaka, Japan. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):1-11.
38. Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol.* 2021;39(6):705-716.