

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 COVID-19**

##### **2.1.1 Definisi dan Epidemiologi**

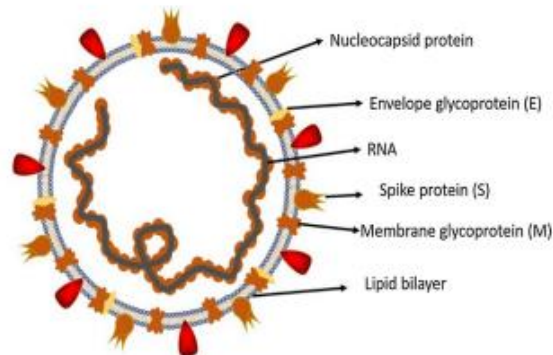
Salah satu patogen utama yang menyerang sistem pernapasan manusia adalah virus corona.<sup>21</sup> Wabah virus corona sebelumnya dapat menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), yang mengakibatkan kegagalan pernapasan dan kematian diantaranya ialah sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS)-CoV<sup>21,22</sup> dan sindrom pernapasan akut parah (SARS)-CoV.<sup>22</sup> Virus corona kembali menjadi masalah di akhir Desember 2019, tepatnya di Wuhan, Provinsi Hubei, karena virus corona baru telah muncul dan menyebar dengan cepat.<sup>4,21</sup> SARS-CoV 2 merupakan nama yang diberikan oleh ICTV kepada virus corona baru, yang sebelumnya dikenal sebagai *2019 Novel Coronavirus* (2019-nCoV).<sup>22</sup>

Kasus pertama yang didokumentasikan terjadi pada 5 orang yang dirawat di rumah sakit antara tanggal 18-29 Desember 2019. Keluhan demam, batuk, dan sulit bernapas disertai dengan ARDS adalah gejala umum yang dialami pasien. Dari beberapa pasien ini, satu dari 5 diantaranya meninggal dunia. Temuan mengungkapkan bahwa strain baru b-CoV ditemukan pada kelima kasus.<sup>21,23</sup> 7.734 kasus telah dikonfirmasi di China

per 30 Januari 2020, dan 90 kasus tambahan telah dilaporkan di negara-negara lain.<sup>21</sup>

### 2.1.2 Etiologi Dan Transmisi

Etiologi COVID-19 merupakan jenis virus yang termasuk kedalam keluarga virus corona. *Coronavirus* sendiri tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*.<sup>1</sup> Virus corona memiliki ukuran yang sangat kecil dengan ukuran berkisar 65–125 nm dan memiliki RNA untai tunggal yang menjadi bahan nukleat dengan ukuran berkisar dari 26-32kb. Keluarga virus ini dikategorikan menjadi empat subkelompok: alpha, beta, gamma, dan delta *Coronavirus*.<sup>22</sup> Protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein S (spike), dan protein E (selubung) adalah empat struktur protein utama yang dimiliki *Coronavirus*. Ada beberapa macam *Coronavirus* yang bisa menimbulkan penyakit pada manusia sebelum terjadinya COVID-19, yaitu *alphacoronavirus*, dan *betacoronavirus*.<sup>1</sup> Genus *Betacoronavirus* diketahui berada dalam virus corona penyebab COVID-19 yang diidentifikasi oleh studi filogenetik sebagai *Sarbecovirus*, termasuk dalam subgenus yang sama dengan SARS. ICTV dengan demikian memberi virus itu julukan SARS-CoV-2.<sup>24</sup>

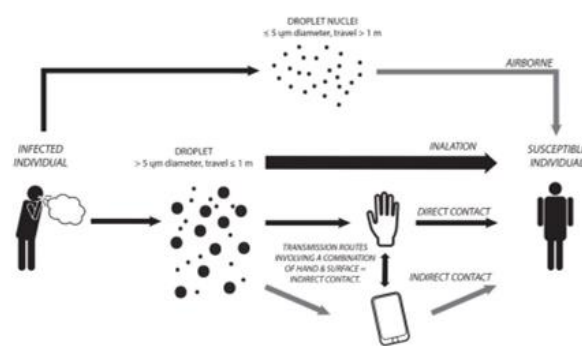


Gambar 2. 1 Struktur Coronavirus

Sumber: Shereen, et al. (2020) Journal of Advanced Research 24.<sup>22</sup>

Penyakit ini muncul tidak terlepas dari peran hewan atau *Zoonosis* dalam penularan ke manusia, kelelawar, trenggiling dan anjing yang diduga sebagai inangnya. penyebaran dari manusia ke manusia dari COVID-19 terjadi terutama melalui droplet pernapasan, kontak langsung, penularan tanpa gejala, dan transmisi intrafamilial.<sup>25</sup> Waktu dari saat COVID-19 masuk ke dalam tubuh (saat penularan) sampai dengan timbulnya gejala yaitu berkisar 2 sampai 14 hari. Orang yang terinfeksi juga mengalami gejala berkisar antara 8 hingga 16 hari setelah terinfeksi. Sebagian besar penularan virus dari orang ke orang dapat terjadi sebelum orang yang terinfeksi mengembangkan gejala (presimptomatik). Sedangkan, sebagian kecil dari individu yang terinfeksi tidak terdapat gejala (asimtomatik), namun dapat menimbulkan risiko lebih besar terjadinya penularan penyakit.<sup>26</sup>

Penularan dari individu ke individu lainya adalah risiko utama infeksi, sehingga penyebarannya menjadi sangat cepat. Virus ini ditularkan oleh individu bergejala dari droplet yang dikeluarkan ketika mereka bersin ataupun batuk.<sup>24</sup> Droplet merupakan percikan air yang berdiameter lebih dari 5-10  $\mu\text{m}$ . Penyebaran melalui percikan ini akan menginfeksi seseorang ketika (dalam jarak 1 meter) berada di dekat individu dengan gangguan napas (seperti, batuk atau bersin) sehingga percikan ini tinggi kemungkinanya mencapai lapisan jaringan *oral* dan *nasal* atau selaput lendir yang menutupi kelopak mata. Objek atau lokasi yang terkontaminasi percikan dekat dengan individu yang terinfeksi juga dapat menyebarkan virus SARS-CoV-2. Akibatnya, penularan virus ini bisa dengan dua cara: dari hubungan langsung individu dengan individu lainya yang terinfeksi dan melalui hubungan tidak langsung yaitu melalui lokasi atau objek yang terkontaminasi oleh orang yang terinfeksi.<sup>1</sup>



Gambar 2. 2 Trasnmi COVID-19

Sumber: Cirrincione L, Plescia F, Ledda C, et al. (2020) journal sustainability.<sup>27</sup>

Saluran pencernaan juga menjadi sasaran infeksi SARS-Cov-2 sebagaimana temuan penelitian yang dilakukan oleh Jiang dkk, 2020 kepada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Guangdong China, ditemukan SARS-Cov-2 pada sampel swab feses pasien konfirmasi COVID-19.<sup>28</sup> hal ini diperkuat juga dengan Hasil biopsi pada rektum, usus dua belas jari, dan sel epitel lambung. Virus corona bisa kita temukan di tinja, bahkan terdapat 23 persen pasien yang diketahui terdapat virus corona yang menetap dan ditemukan dalam tinja meskipun pada saluran napas sudah tidak ditemukan lagi.<sup>24</sup> Kedua fakta Ini mengindikasikan adanya penularan fecal-oral.

### **2.1.3 Patogenesis**

Mekanisme penyakit COVID-19 dikatakan serupa seperti SARS-CoV sebelumnya yang sudah teridentifikasi. SARS-CoV-2 sebagian besar menyerang beberapa sel di saluran pernapasan pada manusia. Virus ini akan memasuki sel setelah menempel pada reseptor inangnya.<sup>24</sup>

#### **a. Entri dan Replikasi**

Reseptor sel ACE2 virus SARS CoV-2 berikatan dengan glikoprotein dari amplop virus. Pertukaran kompartemen antara virus dan plasma membran dengan virus memungkinkan SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel. Asam nukleat rantai tunggal virus dibiarkan masuk sitoplasma setelah virus memasuki sel, dimana ia diubah menjadi poliprotein 1, 2, dan protein struktural sebelum genom virus mulai memperbanyak diri. Nukleokapsid dibuat dengan

menggabungkan RNA genomik dengan protein nukleokapsid, mereka lalu masuk ke dalam aparatus Golgi. Komponen virus akhirnya hidup di *Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment (ERGIC)*. Vesikel yang mengandung partikel virus bergabung dengan membran plasma dan melepaskan virus baru.<sup>29</sup>

#### **b. Presentasi Antigen**

Antigen virus hadir ke sel APC, kemudian memberitahu MHC atau HLA ketika virus memasuki sel. Selain itu, CTL spesifik virus juga akan mengenali antigen. (MHC) I memiliki peran utama dalam mempresentasikan antigen virus.<sup>29</sup>

#### **c. Imunitas Selular dan Hormonal**

Respons imun dalam tubuh yang didorong oleh limfosit B dan T yang bersifat khusus untuk virus dirangsang oleh presentasi antigen.<sup>24</sup> Reaksi Imunoglobulin M dan G terhadap virus ini mirip dengan yang terlihat dengan infeksi virus akut lainnya. Pada akhir minggu ke-12, IgM yang melawan SARS-CoV hilang, tetapi IgG dapat bertahan lama.<sup>29</sup>

#### **d. Badai Sitokin**

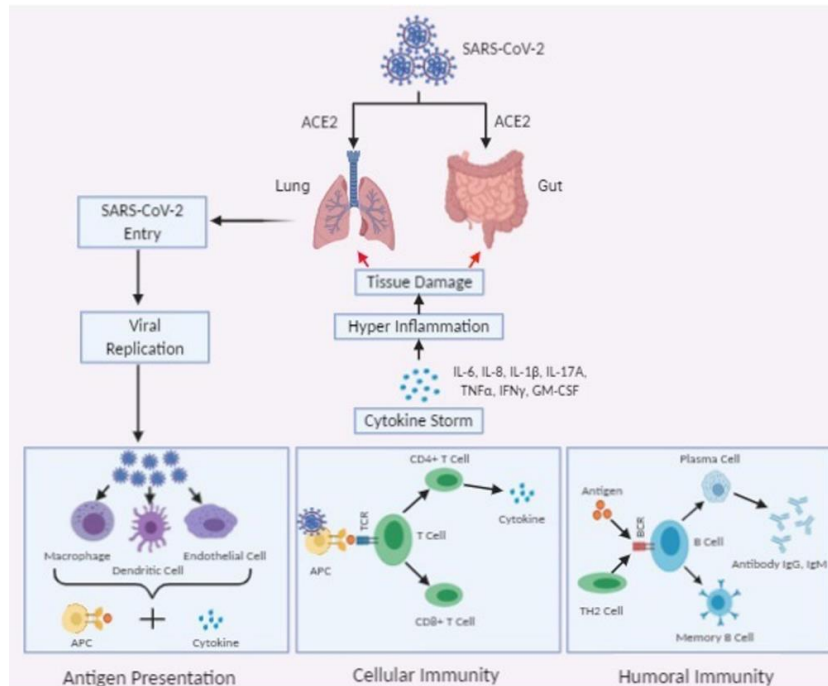
ARDS adalah penyebab utama kematian akibat COVID-19. Enam diantara 41 individu terinfeksi virus ini yang dirawat pada permulaan fenomena ini, dilaporkan meninggal karena ARDS.<sup>30</sup> ARDS merupakan suatu kejadian

imunopatologis biasanya terjadi pada infeksi SARS-CoV-2, SARS-CoV dan infeksi MERS-CoV.<sup>22</sup> Badai sitokin merupakan mekanisme utama untuk ARDS, respon inflamasi sistemik yang tidak teratasi akibat dari lepasnya sejumlah besar sitokin pro-inflamasi (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ , dll.) dan kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.).<sup>29</sup> Timbulnya pembentukan fibrosa dan rusaknya paru disebabkan oleh respons imun yang berlebihan ini sehingga dapat terjadi disabilitas fungsional dan penurunan kualitas hidup.<sup>31</sup>

#### **e. Immune Evasion**

SARS-CoV menggunakan berbagai strategi, termasuk *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs), untuk bertahan hidup di sel inang dan menggagalkan respons imun untuk menghindari deteksi inang, SARS-CoV dapat meniru dan menyalin sesuai dengan kebutuhan dan keinginan agar dapat mengelabui sel host. IFN-I diketahui bisa menangkal infeksi SARS-CoV. Akibatnya, pada infeksi virus corona, jalur IFN-1 perlu dihambat. APC mungkin berpotensi terlibat dalam strategi virus ini. Misalnya, ketika menurunkan ekspresi gen yang dapat menurunkan respons imunologis tubuh.<sup>29</sup>

Sumber: Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM. (2020) *Frontiers in Molecular Biosciences* <sup>32</sup>



Gambar 2. 3 Skema imunopatogenesis infeksi COVID-19

#### 2.1.4 Faktor Risiko

Menurut informasi yang tersedia, merokok secara teratur, laki-laki, individu dengan penyakit gula, atau penderita tekanan darah tinggi adalah faktor risiko infeksi SARS-CoV-2. Diperkirakan bahwa persentase perokok aktif yang lebih tinggi berkorelasi dengan distribusi gender laki-laki yang lebih besar. Perokok, individu dengan hipertensi, juga individu yang memiliki diabetes dianggap mengekspresikan reseptor ACE2 lebih banyak.<sup>24</sup>

Penderita kanker dan individu yang memiliki kerusakan hepar kronis lebih rentan tertular SARS-CoV-2. Respons immunosupresif, produksi berlebihan



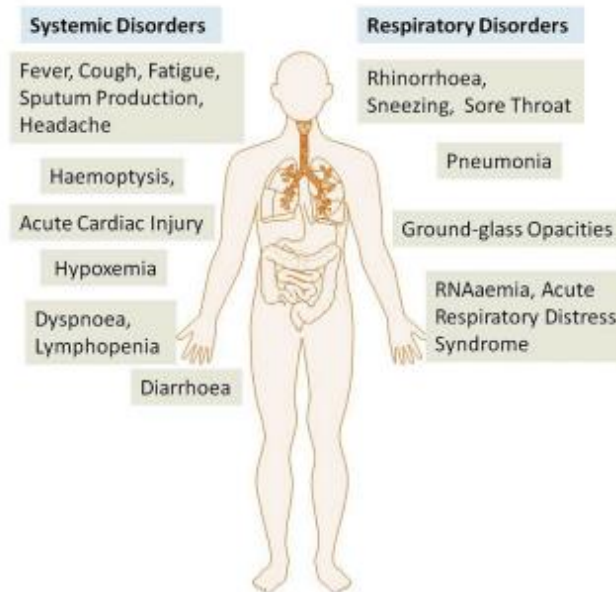
sitokin, penekanan yang diinduksi obat proinflamasi, dan pematangan sel dendritik yang buruk semuanya terkait dengan mudahnya SARS-CoV 2 menginfeksi pasien kanker. Individu yang menderita sirosis dan penyakit hati kronis juga memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, dan membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 yang dapat memiliki efek negatif. Penelitian oleh Guan, dkk. Sepuluh pasien kanker dan 23 pasien yang terinfeksi virus Hepatitis B terdeteksi di 261 pasien COVID-19 yang disertai dengan komorbid.<sup>24</sup>

Salah satu populasi dalam bahaya yang lain adalah tenaga medis. Penelitian yang dilakukan oleh Bellizzi Di Italia, menunjukkan tenaga kesehatan memiliki paparan sekitar 9,0%.<sup>33</sup> Tercatat pula sebanyak 32.055 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 pada tenaga kesehatan dari 476 institusi di seluruh China.<sup>34</sup> CDC juga telah mendeteksi kontak erat beberapa diantaranya yaitu, serumah bersama individu yang terinfeksi COVID-19, dan kunjungan individu ke tempat-tempat dengan infeksi aktif. Sedangkan untuk risiko rendah didefinisikan sebagai ketika seseorang berada di area yang sama dengan individu yang terinfeksi tetapi tidak berada dalam jarak dekat (sekitar 2 meter).<sup>33</sup>

### **2.1.5 Gejala Klinis**

Gejala COVID-19 biasanya muncul secara berkelanjutan. Sebagian individu yang terkonfirmasi positif tidak menunjukkan gejala dan masih merasa

lebih baik. Timbulnya gejala demam, malaise, dan batuk kering adalah beberapa keluhan COVID-19 paling banyak ditemukan. Beberapa individu mengeluhkan adanya nyeri, sakit kepala, hidung tersumbat, pilek, mata merah, nyeri tenggorokan, diare, penurunan kemampuan mencium bau-bauan atau ruam.<sup>1</sup>



Gambar 2. 4 Manifestasi klinis COVID-19

Sumber: Rothan HA, Byrareddy SN. (2020) *Journal of Autoimmunity* 109.<sup>21</sup>

Menurut informasi yang di dapat dari sejumlah negara yang dilanda awal pandemi, sebanyak 40 persen kasus dapat meningkat menjadi penyakit ringan, 40 persen dapat mengembangkan gejala sedang, seperti radang paru-paru, 15 persen dapat memperoleh gejala parah, dan 5 persen sisanya dapat mengembangkan masalah berbahaya. Individu dengan keluhan kecil

mengatakan mereka merasa lebih baik setelah seminggu. Gagal jantung akut, kegagalan beberapa organ, termasuk gagal ginjal, ARDS, sepsis, dan syok septik semuanya dapat terjadi pada kasus yang parah dan berakibat fatal. Kemungkinan terkena penyakit ini lebih tinggi pada lansia dan pada individu yang mempunyai riwayat hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, gula darah tinggi, atau kanker.<sup>1</sup>

#### **2.1.6 Diagnosis**

WHO menyarankan pengujian molekuler untuk semua individu yang dicurigai terkena COVID-19. Cara yang direkomendasikan ialah dengan mendeteksi molekuler/NAAT.<sup>1</sup>

Dalam rangka meningkatkan pemeriksaan dan pelacakan sebagai bagian dari investigasi epidemiologi dan penelusuran untuk memblokir tersebarnya COVID-19, Indonesia memutuskan untuk menggunakan pemeriksaan diagnosis cepat (RDT) Antigen untuk menjadi cara untuk *contact tracing*, Diagnosis dan skrining untuk COVID -19.<sup>32</sup>

#### **2.1.7 Tatalaksana**

WHO merekomendasikan bahwa vaksinasi awal harus memprioritaskan kelompok yang paling berisiko terpapar infeksi di setiap negara, termasuk petugas kesehatan, lansia, dan individu dengan riwayat gangguan kesehatan lain. Setelah vaksin COVID-19 mencapai kelompok prioritas, negara harus memvaksinasi kelompok prioritas lain dan populasi umum.<sup>35</sup>

Pemerintah Indonesia menargetkan agar vaksin tersedia bagi kurang lebih untuk 208.265.720 rakyat Indonesia untuk mencapai *herd immunity*. BPOM Indonesia telah memberi izin otorisasi kegunaan *emergency* untuk beberapa jenis vaksin COVID-19 yang berbeda termasuk *AstraZeneca*, *Pfizer*, *Moderna*, *Sinopharm*, *Sinovac*, *Convidencia*, *Janssen*, *Sputnik-V*, *Novavax* dan *Zifivax*. Setiap vaksin jenis ini memiliki mekanisme penghantarannya, baik menurut jumlah dosis, interval pemberian, maupun ke platform vaksin yang berbeda yaitu virus yang diinaktivasi, berbasis RNA, vektor virus dan subunit protein.<sup>36</sup>

## **2.2 Hipertensi**

### **2.2.1 Definisi**

Ketika tekanan darah sistolik seseorang naik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik individu naik lebih dari 90 mmHg antara dua ukuran yang berjarak lima menit saat mereka beristirahat atau santai, maka individu tersebut dikatakan memiliki tekanan darah tinggi.<sup>37</sup> Pada umumnya, hipertensi adalah gangguan tanpa gejala, TD tinggi yang tidak normal di arteri meningkatkan risiko kerusakan ginjal, pembengkakan di arteri, *heart attack*, dan stroke. Dua angka yang diperoleh setelah memantau tekanan darah.<sup>38</sup>

### 2.2.2 Klasifikasi

Klasifikasi tekanan darah tinggi menurut (*2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.*)<sup>13</sup>

**Tabel 2. 1 Klasifikasi Hipertensi**

Kategori Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	<130	dan	85
Normal-tinggi	130-139	dan/atau	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	dan/atau	90-99
Hipertensi derajat 2	≥160	dan/atau	≥100

### 2.2.3 Faktor Risiko

Ada dua faktor penyebab meningkatnya tekanan darah seseorang menjadi tinggi yakni, penyebab yang bisa di ubah dan penyebab yang tidak dapat diubah yang ketika tidak dikelola dengan baik dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Usia, gender, dan masalah kesehatan turunan adalah faktor risiko yang tidak dapat diubah sedangkan kebiasaan seseorang seperti merokok, konsumsi garam, alkohol dan lemak jenuh berlebihan, obesitas, kurang beraktivitas, stres, dan penggunaan estrogen merupakan beberapa penyebab yang bisa diubah.<sup>37</sup>

#### 2.2.4 Patogenesis

##### a. Volume intravaskular

Dalam hal ini, volume plasma di ruang intravaskular dapat meningkat dengan meningkatnya konsumsi garam (NaCl). Ginjal tidak dapat menghilangkan natrium yang cukup sebagai akibat dari peningkatan ini, yang menyebabkan retensi natrium. Natrium memiliki kemampuan untuk menarik air dan meningkatkan volume plasma. Volume sekuncup dan curah jantung meningkat karena lebih banyak darah dipompa melalui jantung sebagai akibat dari peningkatan volume plasma.

##### b. Sistem saraf autonom

Sistem saraf simpatik dalam hal ini memiliki empat reseptor:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Epinefrin dan noradrenalin adalah dua katekolamin yang dapat mengaktifkan empat reseptor tersebut. Alih-alih mengikat reseptor  $\beta$ , norepinefrin lebih cenderung mengikat reseptor  $\alpha$ . Vasokonstriksi terjadi ketika katekolamin dilepaskan dan berikatan dengan salah satu otot polos pembuluh darah. Miokard mengandung  $\beta_1$  reseptor, sehingga ketika katekolamin yang mengikat reseptor ini dilepaskan, miokardium berkontraksi dengan cepat, meningkatkan curah jantung.

##### c. Sistem renin angiotensin aldosterone

Pelepasan renin dari sel paraglomerulus dapat dirangsang dengan menurunkan kadar NaCl di makula densa ginjal, penurunan tekanan pada arteriol aferen ginjal,

dan stimulasi neuron simpatis yang dimediasi reseptor  $\beta_1$ . Angiotensin I (AT I), yang diaktifkan oleh renin, diubah menjadi AT II. Aldosteron dapat diproduksi dan dilepaskan dari zona glomerulosa korteks adrenal sebagai akibat dari angiotensin II (AT II). Dampak dari aldosteron adalah untuk meningkatkan penyerapan natrium, yang meningkatkan volume plasma. Selain itu, aldosteron dapat meningkatkan penumpukan matriks ekstraseluler dan mengakibatkan fibrosis jantung karena berikatan dengan reseptor mineralokortikoid pada miokardium.

d. Mekanisme vaskular

Mekanisme hipertensi dipengaruhi oleh kecilnya diameter lumen arteri, penurunan fleksibilitas pembuluh darah, dan terganggunya fungsi endotel vaskular. Dalam hal ini, remodeling vaskular dapat mengakibatkan pengendapan matriks vaskular, meningkatnya jumlah sel, dan respon inflamasi sederhana yang dapat memperkecil diameter lumen arteri dan meningkatkan resistensi pembuluh darah. Vaskular darah yang kaku dan kurang elastis juga meningkatkan tekanan yang dibutuhkan untuk aliran darah. Dalam endotelium arteri darah, senyawa yang mengandung oksida nitrat (NO) dapat disintesis. Nitrat oksida mengontrol ketegangan pembuluh darah, yang menyebabkan vasodilatasi. Kerusakan pada endotelium vaskular mengurangi generasi NO, yang menghasilkan vasokonstriksi.<sup>39,40</sup>

### 2.2.5 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan hipertensi meliputi pendekatan nonfarmakologis dan farmakologis, yaitu:

#### a. Non-Farmakologis

Perawatan non-farmakologis termasuk berhenti kebiasaan penggunaan rokok, membatasi asupan alkohol dan natrium yang berlebih, meningkatkan aktivitas fisik, dan sering mengonsumsi sayur-mayur serta buah-buahan.

#### b. Terapi Farmakologis

Penggunaan diuretic seperti *thiazide*, pemblokir beta, pemblokir kanal kalsium atau antagonis kalsium, ACEI, atau receptor antagonists / blockers (ARB) direkomendasikan sebagai obat antihipertensi oleh JNC VII.<sup>41</sup>

### 2.2.6 Pencegahan

Modifikasi gaya hidup dapat digunakan untuk mencegah hipertensi. Menjaga berat badan ideal, membatasi kebiasaan konsumsi rokok, stop konsumsi alkohol, dan mengonsumsi tidak lebih dari 1/4 hingga 1/2 sendok teh (6 gram) garam per hari adalah contoh perubahan gaya hidup yang dapat dicapai. Mereka yang menderita hipertensi juga harus berolahraga; Ini dapat dilakukan dengan bersepeda, berlari, atau berjalan selama 20 hingga 25 menit, tiga hingga lima kali per minggu. Juga, sangat penting untuk mengelola stres dan tidur yang cukup (6 hingga 8 jam).<sup>37</sup>



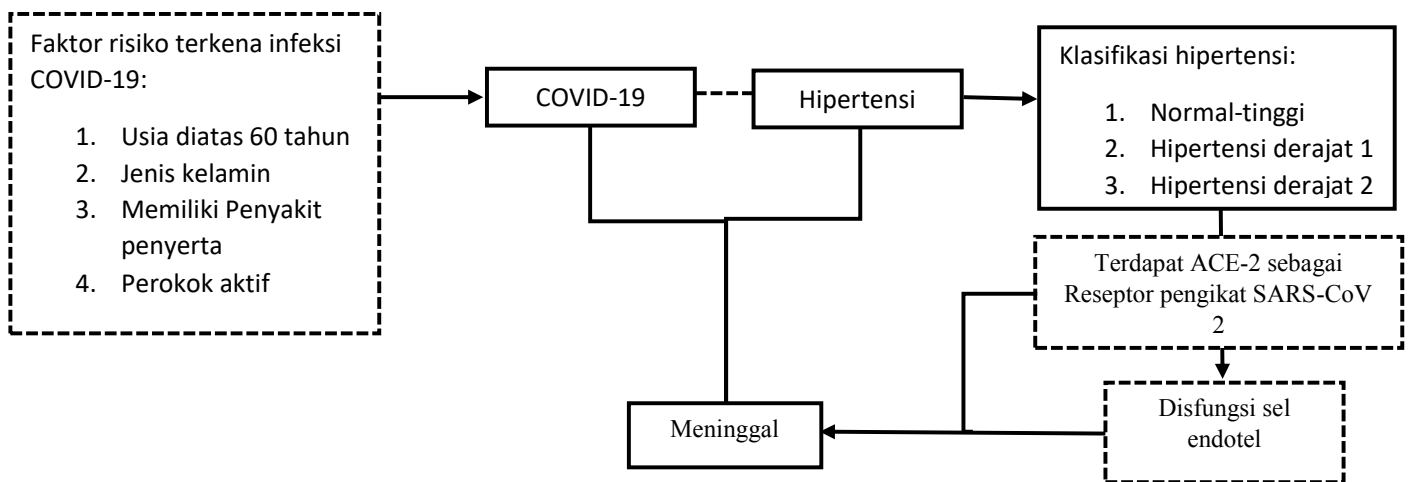
### 2.3 Hubungan Hipertensi dengan Insiden Mortalitas pada Pasien COVID-19

Reseptor target untuk SARS-CoV-2 telah diidentifikasi sebagai ACE-2.<sup>42</sup> ACE-2 berkembang menjadi reseptor SARS-CoV-2 fungsional tertentu dan memulai infeksi COVID-19.<sup>43,44</sup> Empat protein struktural membentuk virus corona: spike (S), membran (M), Protein E (selubung), dan nukleokapsid (N). Reseptor ACE-2 terikat oleh lonjakan SARS-CoV-2.<sup>45</sup> Aktivasi fusi membran virus dengan sel inang terjadi setelah lonjakan SARS-CoV-2 menempel pada reseptor ACE-2.<sup>43-45</sup> Infeksi juga dimulai ketika RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma.<sup>43</sup> Virus ini dapat masuk dan memperbanyak diri di sel epitel paru-paru.<sup>42</sup> Reseptor ACE-2 ditemukan di berbagai lokasi, terutama ginjal, kandung kemih, ileum, paru-paru, dan jantung.<sup>45</sup>

Karena peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi COVID-19, terutama mereka yang menerima pengobatan dengan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACEi) dan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), pasien-pasien ini lebih rentan tertular SARS-CoV-2. Hal ini dapat memperburuk infeksi SARS-CoV-2 dengan meningkatkan pengikatan virus yang dimediasi ACE-2 ke sel target. Sel endotel mengekspresikan reseptor ACE-2, yang menyebabkan kerusakan pada sel endotel vaskular dan peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 pada individu hipertensi. Oleh karena itu, pada pasien COVID-19 dengan hipertensi terjadinya disfungsi endotel vaskular dapat memperburuk infeksi dan meningkatkan kemungkinan kematian.<sup>46</sup>

Penghambat ACE atau ARB bisa memperbesar output dan kegiatan ACE2 di jantung, yang bertindak sebagai pelindung untuk sistem kardiovaskular pada pasien COVID-19 dengan hipertensi secara bersamaan. Tingkat ekspresi ACE2 dan aktivitas di paru-paru dapat dipengaruhi oleh penghambat ACE atau ARB pada ACE2 di organ lain, namun ini masih belum diketahui. Jika ARB atau ACE inhibitor dapat meningkatkan ekspresi ACE2 dan aktivitas di paru-paru, keduanya mungkin memiliki fungsi ganda pada COVID-19. Di satu sisi, peningkatan kadar ACE2 dapat membuat sel lebih mudah terserang SARS-CoV-2 sedangkan pendapat lain menyebutkan, cedera paru-paru akut yang diinduksi SARS-CoV-2 dapat diperbaiki dengan aktivasi ACE2.<sup>47</sup>

## 2.4 Kerangka Pemikiran



Gambar 2. 5 Kerangka Pemikiran

Keterangan:

= Variabel diteliti

= Variabel tidak diteliti

## 2.5 Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini, yaitu:

H0: Terdapat pengaruh hipertensi terhadap tingkat mortalitas pasien COVID-19 di RSUD dr. Slamet Garut.

H1: Tidak terdapat pengaruh hipertensi terhadap tingkat mortalitas pasien COVID-19 di RSUD dr. Slamet Garut.