



Evaluasi Penggunaan Ramipril dan Candesartan pada Pasien Rawat Inap COVID-19 dengan Komorbid Hipertensi di RSUD Dr. Moewardi

Evaluation the Use of Ramipril and Candesartan for COVID-19 Inpatients with Hypertension Comorbid at RSUD Dr. Moewardi

Deva Yolanda Dwi Nur Azizah*, Tri Wijayanti, Lukito Mindi Cahyo

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia

*E-mail: devaylnd@gmail.com

Kata kunci:
COVID-19;
Hipertensi; Pasien
rawat inap;
Ramipril;
Candesartan

Keywords:
COVID-19;
Hypertension;
Inpatients;
Ramipril;
Candesartan

Received:
24-06-2022
Revised:
16-12-2022
Accepted:
25-01-2023

Jurnal Kefarmasian
Indonesia,
2023;13(1):75-82

DOI:
<https://doi.org/10.22435/jki.v13i1.6064>

Abstrak

Hipertensi adalah komorbid yang paling sering ditemui pada pasien terinfeksi COVID-19. Obat yang sering diberikan untuk terapi hipertensi yaitu ramipril dan candesartan diduga dapat meningkatkan perkembangan COVID-19 karena golongan *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) meningkatkan ekspresi ACE-2 yang merupakan *binding site* SARS-CoV-2. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek penggunaan ramipril dan candesartan terhadap kesembuhan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan hipertensi di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Penelitian ini dilakukan secara *retrospektif* hasil disajikan secara deskriptif, dan menggunakan data rekam medik pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Efek penggunaan ramipril dan candesartan terhadap kesembuhan pasien ditinjau dari *length of stay* (LOS), sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR. Analisis data penelitian ini menggunakan SPSS dengan uji korelasi *spearman*. Uji korelasi *spearman* menunjukkan ada hubungan yang cukup kuat antara penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi terhadap LOS, sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan ramipril dan candesartan dapat meningkatkan kesembuhan pasien penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi. Penggunaan obat golongan ACEI dan ARB belum terbukti memperburuk kondisi pasien sehingga penggunaannya dapat dilanjutkan.

Abstract

Hypertension is the most common comorbid in patients infected by COVID-19. Drugs often given for the treatment of hypertension, namely ramipril, and candesartan, are thought to increase the development of COVID-19 because the angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs) increase the expression of ACE-2, which is the binding site of SARS-CoV-2. This study aims to analyze the effect of using ramipril and candesartan on healing in hospitalized patients with COVID-19 with hypertension at RSUD dr. Moewardi in 2020. This study was conducted retrospectively. The results were presented descriptively and used medical record data of hospitalized patients with COVID-19 with comorbid hypertension at RSUD dr. Moewardi in 2020. Using ramipril and candesartan affects patient recovery in terms of length of stay (LOS), symptom relief, and RT-PCR test results. Analysis of the research data using SPSS with Spearman correlation test. The Spearman correlation test showed that there was a fairly strong relationship between the use of ramipril and candesartan in patients with COVID-19 with comorbid hypertension on LOS, symptom relief, and RT-PCR test results. The study results show that using ramipril and candesartan can improve the recovery of patients with COVID-19 with comorbid hypertension. ACEI and ARB drugs have not been proven to worsen the patient's condition so their use can be continued.

PENDAHULUAN

COVID-19 resmi ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada 11 Maret 2020. Laporan pasien terkonfirmasi positif COVID-19 pertama di Indonesia terjadi pada tanggal 2 Maret 2020, dan hingga kini masih terus bertambah. Sampai tanggal 11 Juni 2021, tercatat kurang lebih 175.000.000 kasus positif COVID-19 di seluruh dunia dengan jumlah kematian kurang lebih 3.770.000 menurut situs resmi WHO. Di Indonesia, sampai 11 Juni 2021 total kasus terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 1.894.025, total kasus meninggal 52.566 dan total yang sembuh 1.735.144. Berdasarkan data tersebut ditunjukkan bahwa persentase tertinggi kasus positif COVID-19 ini terdapat pada pasien dengan rentang umur antara 31-45 tahun, dan kasus kematian tertinggi terjadi pada pasien dengan umur ≥ 60 tahun.¹

Diabetes melitus dan Hipertensi adalah penyakit komorbid terbanyak yang menyebabkan kematian pada pasien positif COVID-19 dengan persentase kasus masing-masing sebesar 9,7% dan 9,3%. Penyakit komorbid pada pasien COVID-19 di Indonesia yang terjadi paling banyak adalah Hipertensi dengan persentase sebanyak 50% , kemudian diikuti penyakit komorbid lain diantaranya penyakit diabetes melitus (36,4%), jantung (17,5%), penyakit paru obstruktif kronis (5,9%), ginjal (5,%), gangguan napas lain (2,1%), kanker (1,9%), gangguan imun (1,4%), asma (0,5%), penyakit hati (0,6%), dan TBC (0,6%).¹

Angka mortalitas pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi sangat tinggi, oleh karena itu para ahli mulai berdebat tentang penggunaan obat hipertensi yang memiliki mekanisme penghambat *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS).² Terapi hipertensi yang sering digunakan yaitu terapi dengan mekanisme penghambat RAAS, *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) merupakan penghambat RAAS yang sudah tidak asing lagi, kemudian hal

ini menimbulkan pertanyaan dimana COVID-19 akan mengikat ACE-2 pada paru-paru dan jantung. Para ahli menduga bahwa penggunaan obat hipertensi penghambat RAAS seperti ACEI dan ARB meningkatkan produksi ACE-2 pada saluran napas dan bisa meningkatkan risiko terinfeksi COVID-19 serta dapat menambah kondisi pasien menjadi lebih buruk.²

Penelitian terkait evaluasi pada penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi masih sangat terbatas di Indonesia dan belum ada penelitian mengenai hal ini yang dilakukan di RSUD dr. Moewardi. Penelitian ini bertempat di RSUD dr. Moewardi karena Rumah Sakit ini merupakan Rumah Sakit yang telah terakreditasi dan dapat digunakan untuk penelitian serta menjadi Rumah Sakit yang melayani rujukan pasien COVID-19. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi perbaikan kondisi pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang menggunakan terapi obat ramipril dan candesartan di RSUD dr. Moewardi tahun 2020.

Penelitian ini telah memperoleh Surat Keterangan Kelayakan Etik Penelitian Nomor 959/X/HREC/2021 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Moewardi.

METODE

Alat dan bahan

Alat yang digunakan yaitu data rekam medik pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan menggunakan pengobatan ramipril dan candesartan, alat tulis untuk keperluan pengambilan data, perangkat komputer, sumber pustaka seperti buku dan literatur lain yang sesuai. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu catatan rekam medik pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan menggunakan pengobatan ramipril dan candesartan di instalasi rawat inap di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Data yang perlu dicatat yaitu nomor rekam

medik, jenis kelamin, usia pasien, diagnosis COVID-19, riwayat penyakit hipertensi, RT-PCR COVID-19, dua kali hasil pemeriksaan tekanan darah dalam waktu yang berbeda, terapi obat yang diberikan, dan data laboratorium.

Prosedur kerja

Penelitian dilakukan dengan penelusuran catatan rekam medik pasien dan dibagi pengelompokkan pasien rawat inap yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang menggunakan ramipril dan candesartan. Data yang dicatat meliputi nomor rekam medik, nama pasien, usia, jenis kelamin, diagnosis COVID-19, riwayat penyakit hipertensi, RT-PCR COVID-19, dua kali hasil pemeriksaan tekanan darah dalam waktu yang berbeda, terapi obat yang diberikan, dan data

laboratorium. Data dianalisis dan diolah dengan uji *spearman* menggunakan SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data penelitian yang diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUD dr. Moewardi tahun 2020 jumlah total keseluruhan terdapat 172 pasien, dimana yang termasuk kriteria inklusi sebanyak 71 pasien dan termasuk eksklusi sebanyak 101 pasien. Data yang termasuk eksklusi adalah data yang menampilkan kondisi pasien dengan tidak lengkap, pasien dengan komorbiditas selain hipertensi, dan pasien yang menggunakan kombinasi ramipril atau candesartan. Distribusi frekuensi pasien meliputi jenis kelamin dan usia (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik Pasien	Ramipril		Candesartan		Total	
	F	%	F	%	F	%
Jenis Kelamin						
Perempuan	12	44,44	16	36,36	28	39,44
Laki-laki	15	55,56	28	63,63	43	60,56
Usia						
Dewasa (40-60 tahun)	14	51,85	24	54,55	38	53,52
Lansia (>60 tahun)	13	48,15	20	45,45	33	46,47

Berdasarkan penelitian sebelumnya karakteristik COVID-19 tidak menginfeksi secara spesifik berdasarkan jenis kelamin, namun dari data yang ada laki-laki memiliki kecenderungan yang lebih tinggi terhadap kasus.^{3,4,5} Menurut Bwire GM (2020), kasus pada laki-laki lebih banyak karena sistem imun pada perempuan lebih tahan terhadap infeksi. Selain itu, gaya hidup juga berpengaruh dimana tingkat merokok dan meminum alkohol pada laki-laki lebih tinggi, dan perempuan lebih memperhatikan pencegahan seperti mencuci tangan, menggunakan masker, dan tetap di rumah.⁶ Merokok dan meminum

alkohol dapat menurunkan sistem imun tubuh dan meningkatkan risiko berbagai masalah kesehatan.⁷

Distribusi frekuensi pasien berdasarkan usia dapat dilihat pada tabel 1. Data dibagi menjadi dua kelompok usia yaitu usia dewasa (40-60 tahun) dan lansia (>60 tahun).⁷ Dari 71 pasien diperoleh komposisi kelompok usia dewasa sebanyak 38 pasien (53,52%) dan kelompok usia lansia sebanyak 33 pasien (46,47%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya tentang karakteristik COVID-19 dimana virus ini dapat menginfeksi semua

kelompok usia, tetapi nilai tengah dari kelompok usia yang terinfeksi sekitar usia 47-59 tahun. Kelompok usia lebih tua memiliki tingkat risiko yang tinggi karena perubahan fisiologis pada penuaan dan kondisi kesehatan yang menyertainya.^{3,4,5,7,22} Menurut penelitian sebelumnya, kondisi pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang meninggal sebanyak 39,7% dari total keseluruhan, dan 81% pasien tersebut merupakan lansia dengan usia > 60 tahun.^{21,22} Kebanyakan remaja dan anak-anak mengalami gejala seperti flu ringan, akan tetapi beberapa mungkin dapat langsung menjadi acute respiratory distress syndrome (ARDS), gagal napas, aritmia, acute cardiac injury, shock, gagal organ multiple, dan kematian.⁴ Gejala yang paling sering dilaporkan adalah demam, sesak napas, produksi sputum, dan batuk. Akan tetapi, sakit kepala, gejala saluran napas atas (seperti nyeri tenggorokan dan rhinorrhea) dan gejala gastrointestinal (seperti mual dan diare) lebih jarang terjadi.¹⁹ Walaupun tidak dijelaskan pada penelitian awal China, disorientasi rasa dan aroma (dysgeusia dan anosmia) juga beberapa kali ditemukan pada pasien dengan COVID-19.²⁰

Analisis efek penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi ditinjau berdasarkan *length of stay* (LOS), sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR. Pada pasien COVID-19 rata-rata masa inkubasi adalah 5-6 hari walaupun pada sedikit kasus dapat mencapai 14 hari. Rata-rata LOS pasien COVID-19 selama 14 hari.⁸ Lama hari rawat inap pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi pada ruang rawat inap dikategorikan menjadi dua yaitu ≤ 14 hari dan > 14 hari (Tabel 2).

Pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi ini kebanyakan pasien yang meninggal memiliki LOS yang sedikit yaitu 2-5 hari. Hal ini dapat disebabkan banyak faktor salah satunya mungkin tingkat keparahan infeksi COVID-19 pada pasien. Meski demikian, menurut data

(Tabel 4) LOS pada pasien yang sembuh persentase lama inap ≤ 14 hari lebih tinggi daripada persentase lama inap > 14 hari. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi dapat menyembuhkan pasien sehingga LOS pasien ≤ 14 hari. Hal ini sejalan dengan penelitian Wang *et al*, bahwa LOS rata-rata dari pasien yang menggunakan ACEI dan ARB yaitu ± 7 hari atau ≤ 14 hari.⁹

Tabel 2. Length of stay (LOS)

LOS	Frekuensi n	Persentase (%)
Pasien sembuh		
14 hari	30	54,55
14 hari	25	45,45
Total	55	100
Pasien meninggal		
14 hari	13	81,25
14 hari	3	18,75
Total	16	100

Tabel 3. Sembuhnya gejala

Gejala	Frekuensi n	Persentase (%)
Sembuh	55	77,46
Tidak sembuh	16	22,54
Total	71	100

Menurut WHO, Ada beberapa gejala pada COVID-19 yang sering muncul yaitu demam, batuk kering, sesak napas. Selain gejala tersebut bisa juga muncul gejala lain seperti diare, sakit kepala, hilangnya kemampuan mengecap rasa, dan hilangnya kemampuan mencium bau.¹⁷

Dari 71 pasien, terdapat 55 (77,46%) pasien yang gejalanya sembuh dan 16 (22,54%) pasien yang gejalanya tidak sembuh. Sembuhnya gejala ini merupakan salah satu faktor pasien dapat dikatakan sembuh dari COVID-19. 16 pasien yang tidak sembuh ini merupakan pasien yang meninggal. Sedangkan 55 pasien yang sembuh merupakan pasien yang sudah tidak merasakan gejala selama minimal 3 hari dan sudah dinyatakan sembuh oleh dokter. Sembuhnya gejala ini dilihat pada data hari terakhir pasien di rawat inap. Tabel 3 menunjukkan bahwa persentase pasien

yang gejalanya sembuh lebih tinggi daripada pasien yang tidak sembuh. Hal ini sesuai penelitian sebelumnya dimana sembuhnya gejala pasien yang menggunakan ramipril dan candesartan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi lebih banyak daripada yang tidak tercapai, dan lebih tinggi daripada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang tidak menggunakan ramipril dan candesartan.^{5,10} Tidak sembuhnya gejala pasien dapat disebabkan beberapa faktor seperti kondisi fisik pasien, reaksi tubuh pasien pada obat, dan tingkat keparahan infeksi COVID-19 terutama pada pasien lansia.¹⁰

Virus SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE-2 di paru-paru untuk masuk ke dalam sel. Penggunaan ACEI dan ARB dapat meningkatkan ekspresi ACE-2 sehingga secara teoritis dapat meningkatkan ikatan SARS-CoV-2 ke paru-paru yang berarti akan semakin banyak virus yang masuk ke sel tubuh dan menyebabkan infeksi semakin parah. Tetapi dalam beberapa penelitian yang sudah dilakukan, ACE2 menunjukkan efek proteksi. ACE-2 membentuk angiotensin 1-7 dari angiotensin II, sehingga mengurangi efek inflamasi dari angiotensin II dan meningkatkan potensi efek antiinflamasi dari angiotensin 1-7. ACEI dan ARB mengurangi produksi angiotensin II dan meningkatkan angiotensin 1-7, diduga dapat mengurangi inflamasi secara sistemik terutama di paru, jantung, ginjal dan dapat menghilangkan kemungkinan perburukan menjadi ARDS, miokarditis, atau cedera ginjal akut (*acute kidney injury*).^{11,18,22} Meski banyak dugaan penggunaan ACEI dan ARB pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi menyebabkan kondisi pasien semakin buruk, sampai saat ini belum ada bukti valid yang menunjukkan kebenaran hal tersebut.¹⁸

Pada tabel 4 terlihat bahwa dari 71 pasien, didapatkan data pasien yang dinyatakan positif COVID-19 sebanyak 16 pasien (22,54%) dan pasien yang dinyatakan negatif COVID-19 sebanyak 55 pasien (77,46%). Data hasil tes RT-PCR ini

merupakan hasil tes RT-PCR terakhir selama pasien berada di rawat inap. Hasil tes RT-PCR ini merupakan salah satu faktor pasien dapat dikatakan sembuh yaitu jika hasil tes RT-PCR pasien menunjukkan negatif. Pada tabel 4 terlihat bahwa pasien dengan hasil tes RT-PCR negatif lebih banyak daripada pasien dengan hasil tes RT-PCR positif. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa penggunaan ACEI dan ARB pada pasien penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi memiliki nilai mortalitas yang lebih rendah daripada kombinasi golongan obat antihipertensi lainnya.^{5,12}

Tabel 4. Hasil tes RT-PCR

Kondisi Pasien	Frekuensi n	Persentase (%)
Negatif	55	77,46
Positif	16	22,54
Total	71	100

RSUD dr. Moewardi merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 sehingga pasien yang datang kebanyakan adalah pasien dari rumah sakit lain yang mengalami tingkat infeksi COVID-19 cukup parah. Dari 16 pasien yang meninggal, 15 diantaranya termasuk dalam kelompok usia lansia. Pasien yang meninggal kebanyakan disebabkan oleh gagal napas dan sepsis atau disfungsi organ. Menurut penelitian hal ini lebih banyak terjadi pada lansia yang memiliki sistem imun mulai melemah sehingga rentan mengalami 'badai sitokin'.¹³ Badai sitokin adalah kondisi dimana sitokin dalam tubuh di diproduksi dalam jumlah banyak dan dalam waktu yang singkat. Hal ini menyebabkan jaringan yang sehat diserang oleh sel imun sehingga terjadi peradangan.¹⁴

Pengujian statistik untuk melihat korelasi efek penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi menggunakan uji korelasi spearman. Hasil uji korelasi dengan spearman dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Uji korelasi

Variabel	Terapi obat (ramipril dan candesartan)	
	Nilai sig. (2-tailed)	Koefisien korelasi
LOS	0,006	0,323
Sembuhnya gejala	0,001	0,388
Hasil tes RT-PCR	0,001	0,388

Dari tabel 5 terlihat hasil uji korelasi penggunaan ramipril dan candesartan pada kesembuhan pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi pada RSUD dr. Moewardi tahun 2020, yang diuji dengan uji korelasi spearman didapatkan nilai probabilitas (sig. 2 tailed) yaitu lebih kecil dari 0,01. Hal ini berarti H_0 ditolak dan H_1 diterima. H_0 adalah tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 komorbid hipertensi dengan LOS, sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Sedangkan H_1 adalah terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 komorbid hipertensi dengan LOS, sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Oleh karena itu, dari data tersebut dapat diartikan terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 komorbid hipertensi dengan LOS, sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR di RSUD dr. Moewardi tahun 2020. Jika nilai korelasi sebesar 0,26 – 0,50 berarti hubungan antar variabel cukup kuat. Nilai koefisien korelasi variabel pada tabel 5 menunjukkan angka yang positif, artinya hubungan variabel searah. Sehingga dapat diartikan penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUD dr. Moewardi tahun 2020 berpengaruh, yaitu mempengaruhi LOS, meningkatkan sembuhnya gejala, dan membantu mendapatkan hasil tes RT-PCR

negatif. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana penggunaan ramipril dan candesartan berpengaruh pada kesembuhan pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi.^{9,15,16}

KESIMPULAN

Efek penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi di RSUD dr. Moewardi tahun 2020 berpengaruh terhadap kesembuhan pasien ditinjau dari *length of stay* (LOS), sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR. Hal ini berarti penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dapat dilanjutkan.

SARAN

Keterbatasan penelitian ini hanya menganalisis efek penggunaan ramipril dan candesartan pada pasien rawat inap penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi berdasarkan *length of stay* (LOS), sembuhnya gejala, dan hasil tes RT-PCR. Penelitian ini bisa menjadi dasar penelitian selanjutnya untuk menganalisis faktor-faktor lain yang dapat menunjukkan perbaikan kondisi pasien, seperti tingkat keparahan COVID-19, tingkat keparahan hipertensi, serta efek samping terapi obat yang digunakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajarannya yang telah memberikan izin penelitian dan membantu dalam pengambilan sampel penelitian.

DAFTAR RUJUKAN

1. Gugus Tugas COVID-19. Peta sebaran gugus tugas percepatan penanganan COVID-19 [Internet]. 2020 [disitasi 5 Jun 21]. Diperoleh dari :<https://covid19.go.id/peta-sebaran>
2. Linelejan B, Umboh O, Wantania FE. Pengaruh penggunaan angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) dan angiotensin receptor blocker (ARB) pada

- pasien coronavirus disease 2019 (covid-19) dengan hipertensi. *e-CliniC*. 2021;9(1):104-9.
3. Guan W, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 4. Wang, Qiang W, Ke Hu. A handbook of 2019-nCoV pneumonia control and prevention. Hubei Science and Technology Press. China. 2020;33-40
 5. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS- CoV-2 in Wuhan , China. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul;75(7): 1730-41.doi: 0.1111/all.1423
 6. Bwire GM. Coronavirus: Why men are more vulnerable to Covid-19 than women?. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(7): 874–876. doi:10.1007/s42399-020-00341-w
 7. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. interim guidance [Internet]. 2020 [disitasi 10 Jun 21]. Diperoleh dari:<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 8. Kemenkes RI. Cara efektif cegah penularan COVID-19 : Pemeriksaan, pelacakan, karantina, dan isolasi. Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2021 [disitasi 5 Jun 21]. Diperoleh dari : <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/>
 9. Wang, Zhao X, Wei W, Fan W, Gao K, He S, Zhuang X. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARBs) may be safe for COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1-8. doi: 10.1186/s12879-021-05821-5
 10. Yan F, Huang F, Xu J. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discovery* 2020;6(1):77. doi : 10.1038/s41421-020-00221-6
 11. Burhan E, Dwi Susanto A, Isbaniah F, Aman Nasution S, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, et al. Pedoman tatalaksana COVID-19. Jakarta; 2020
 12. Suryantoro SD, Thaha M, Hayati MR, Yusuf M, Pikir BS, Susilo H. Correlation between anti-hypertensive drugs and disease progression among moderate, severe, and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya: A retrospective cohort study. *F1000Research*. 2021:1-20. doi: 10.12688/f1000research.51785.2
 13. Azwar MK, Setiati S, Rizka A, Fitriana I, Saldi SRF, Safitri ED. Clinical profile of elderly patients with COVID-19 hospitalised in Indonesia's National General Hospital. *Acta Med Indones*. 2020; 52(3): 199-205. PMID: 33020331
 14. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2255-2273.doi: 10.1056/NEJMra2026131
 15. Lam KW, Chow KW, Vo J, Hou W, Li H, Richman PS, et al. Continued in-hospital Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker use in hypertensive COVID-19 patients is associated with positive clinical outcome. *J Infect Dis*. 2020; 222(8): 1256-1264. doi: 10.1093/infdis/jiaa447
 16. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Vabre C, Cuenot F, et al. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk : A cohort study of 2 million hypertensive patients. *American Heart Association Journal*. 2021; 77: 833–842. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314
 17. World Health Organization. Pertanyaan dan Jawaban Terkait Coronavirus [Internet]. 2020. [disitasi 5 Jun 21]. Diperoleh dari : <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/qa/qa-for-public>
 18. European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. *European Heart Journal*. 2021; 00: 1–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehab697Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223) :497-506 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 19. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*.

- 2020;71(15):889-90. doi: 10.1093/cid/ciaa330
20. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688-99. doi: 10.1093/cvr/cvaa097
 21. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020;33(5):373-74. doi: 10.1093/ajh/hpaa057
 22. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.