

Scoping Review: Hubungan Penggunaan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19 Komorbid Hipertensi

Aliya Ghania Mulyantari*, Zulmansyah, Undang Komarudin

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*aliyaghania11@gmail.com, zulluz812@yahoo.com, drundangspan@gmail.com

Abstract. The incidence and mortality rates that continue to increase show that there are factors that aggravate the COVID-19, one of which is hypertension that can be treated with ACEIs (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) and ARBs (Angiotensin Receptor Blockers). Meanwhile, SARS-CoV-2 binds to the ACE2 receptor which is a homolog of ACE1 (ACEI target) in the lungs and then enters the host cell, so this study aimed to determine the effect of using ACEI on the severity of COVID-19 with Hypertension. This study uses a scoping review method. The databases used are Pubmed, ScienceDirect, and Springer Link with the keywords COVID-19 AND Hypertension AND Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor taken from 2019-2021. The journals obtained were 3,859, then screening was carried out with PICOS until five journals were obtained. The study design uses an observational cohort study. The intervention in the research article was the administration of ACEI drugs and a history of ACEI use. Measurements in the journals varied, including clinical records of the length of hospitalization, need for ICU admission, use of mechanical ventilators, oxygen saturation, mortality time, radiological examinations, and other clinical manifestations. The conclusions show that the use of ACEI does not affect the increase in the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, ACEI, Hypertension, Severity.

Abstrak. Angka kejadian dan angka kematian yang terus meningkat menunjukkan adanya faktor yang memperberat penyakit COVID-19 salah satunya Hipertensi yang dapat diobati dengan ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) dan ARBs (Angiotensin Receptor Blockers). Sementara itu, diketahui SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 yang merupakan homolog dari ACE1 (target ACEI) di paru-paru untuk masuk ke dalam sel inang, sehingga tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek penggunaan ACEI terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 dengan Hipertensi. Penelitian ini menggunakan metode scoping review. Database yang digunakan, yaitu Pubmed, ScienceDirect, dan Springer Link dengan kata kunci COVID-19 AND Hypertension AND Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor yang diambil dari tahun 2019-2021. Jumlah jurnal yang didapat yaitu 3.859 kemudian dilakukan screening dengan PICOS hingga didapatkan lima jurnal. Desain penelitian menggunakan observational cohort study. Intervensi pada artikel penelitian adalah pemberian obat ACEI dan riwayat penggunaan ACEI. Pengukuran pada jurnal terpilih bervariasi diantaranya catatan klinis berupa lamanya rawat inap, kebutuhan masuk ICU, penggunaan ventilator mekanik, pemeriksaan saturasi oksigen, waktu mortalitas, pemeriksaan radiologis, dan manifestasi klinis lain. Hasil menunjukkan bahwa penggunaan ACEI tidak mempengaruhi peningkatan derajat keparahan pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, ACEI, Hipertensi, Derajat Keparahan.

A. Pendahuluan

Seluruh dunia sedang dilanda wabah pandemik yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, penyakit tersebut dikenal dengan nama COVID-19.¹ Di akhir tahun 2019 yang lalu, banyak muncul penyakit pernafasan yang parah di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Meningkatnya jumlah penderita pneumonia dengan penyebab yang tidak diketahui mengejutkan WHO (*World Health Organization*) dan Cina.² Sejak saat itu kehidupan masyarakat berubah cukup signifikan mulai dari kehidupan sosial, ekonomi, sampai kebebasan individu menjadi terbatas. Ada hal lain yang lebih penting yaitu masalah kesehatan yang dapat ditimbulkan oleh SARS-CoV-2 ini.

Penyebaran COVID-19 sangat cepat sampai ke seluruh dunia termasuk Indonesia.¹ WHO telah mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 dan di Indonesia COVID-19 sudah ditetapkan sebagai bencana nasional.³ Hingga saat ini tanggal 4 Februari 2021 WHO mencatat bahwa ada 103.631.793 kasus terkonfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan penambahan kasus setiap harinya sebanyak 425.443 dan angka kematian mencapai 2.251.613. Tiga negara dengan total kasus terbanyak diantaranya adalah Amerika Serikat, India, dan Brazil.⁴ Indonesia berada di urutan ke-19 sebagai negara dengan kasus terkonfirmasi paling banyak di dunia. Dilaporkan bahwa di Indonesia terdapat 1.123.105 kasus terkonfirmasi dengan 31.001 kasus dilaporkan meninggal. Tiga provinsi di Indonesia dengan jumlah kasus total kumulatif terbanyak berada di DKI Jakarta dengan jumlah 280.261 (25,2%) kasus, Jawa Barat dengan jumlah 157.611 (14,2%) kasus, dan Jawa Tengah dengan jumlah 129.228 (11,6%) kasus.^{4,5}

Angka kejadian dan angka kematian yang terus menerus meningkat menunjukkan adanya faktor-faktor yang memengaruhi penyakit COVID-19 diantaranya adalah usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan sebagainya.⁶ Pasien dengan penyakit penyerta harus mengambil tindakan pencegahan dan membutuhkan tata laksana yang tepat dan ketat.⁷ Penyakit penyerta yang dapat memperburuk cedera paru dan meningkatkan risiko kematian diantaranya adalah hipertensi sebanyak 30%, diabetes sebanyak 19%, dan penyakit jantung koroner sebanyak 8%.⁸

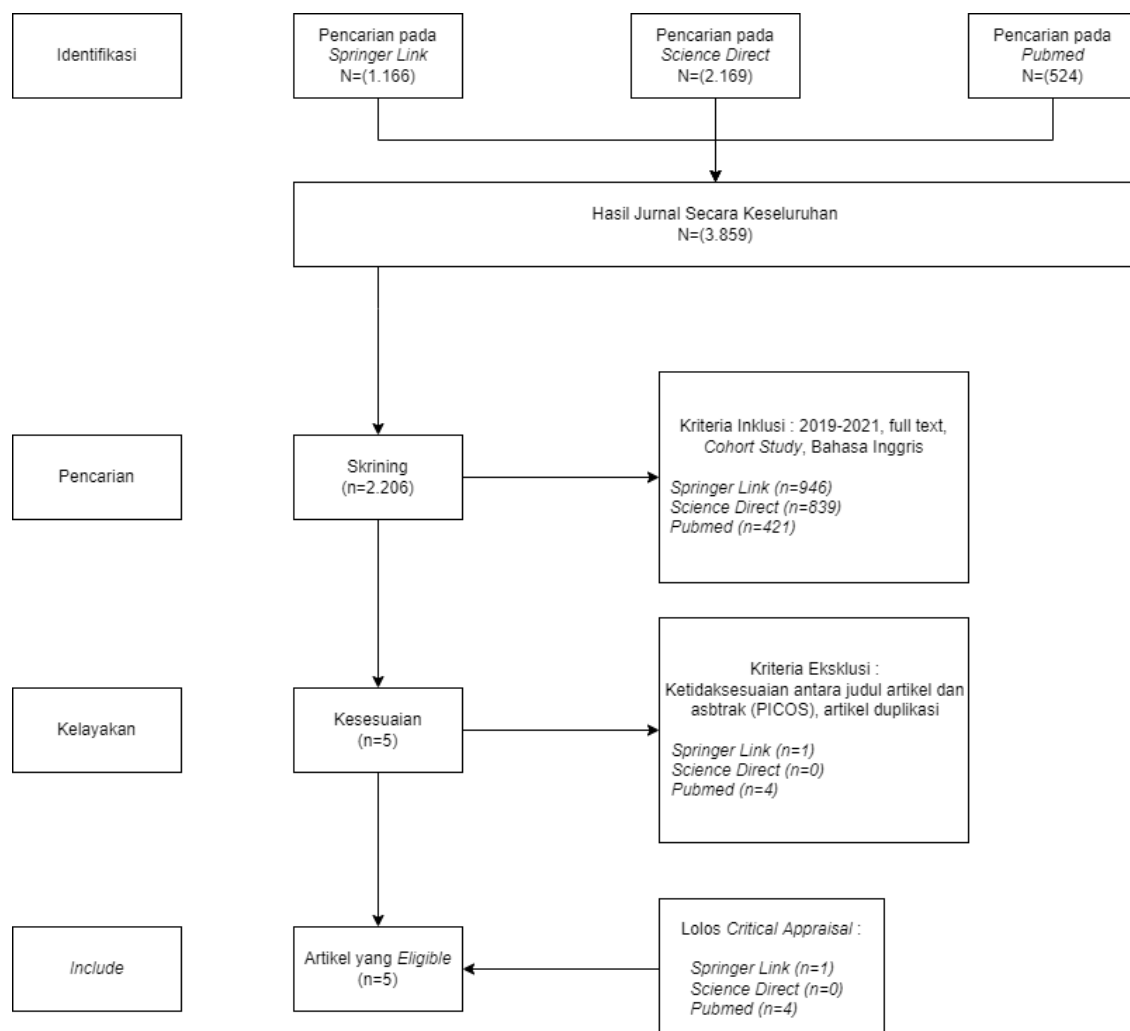
Hipertensi ialah penyakit penyerta yang banyak ditemui pada penderita COVID-19.^{6,8} Hipertensi dan penyakit kardiovaskuler lainnya biasanya diobati dengan ACEI dan ARBs. Sementara itu, diketahui bahwa SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE 2 yang merupakan homolog dari ACE1 (target ACEI) di paru-paru untuk dapat masuk ke dalam sel inang. ACE2 tersebut merupakan homolog dari ACE1,^{9,10} sehingga penggunaan obat anti hipertensi ACEI menimbulkan pertanyaan apakah bermanfaat atau berbahaya terhadap pasien hipertensi yang terkena COVID-19.¹¹

Menurut sebuah studi sistematik yang dilakukan oleh Baral et al menunjukkan penggunaan RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) *inhibitors* untuk kondisi apapun cenderung menurunkan risiko kematian / kejadian kritis.¹² Selain itu, studi sistematik lainnya yang dilakukan oleh Liu et al menunjukkan di antara pasien dengan hipertensi, penggunaan ACEI / ARB terkait derajat keparahan COVID-19.¹³ Hasil penelitian oleh Caldeira et al menyimpulkan bahwa penggunaan ACEi / ARB tidak meningkatkan risiko infeksi SARS-CoV-2 atau mengembangkan stadium penyakit yang parah termasuk kejadian kritis.¹⁴ Selain itu, ada pula penelitian mengenai perbandingan obat antihipertensi non-ACEI dengan ACEI yang dilakukan oleh Zhang et al didiskusikan bahwa di antara mereka yang terinfeksi COVID-19, penggunaan ACEI / ARB juga tidak dikaitkan dengan risiko lebih tinggi mengalami infeksi parah. Namun, paparan ACEI / ARB dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi non ACEI / ARB.¹⁵

Kesimpulan dari hasil penelitian-penelitian tersebut menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan hipertensi yang diobati oleh ACEI/ARBs dapat memberi efek menguntungkan karena tidak terkait dengan peningkatan keparahan COVID-19. Jadi, ACEI dan ARBs tetap direkomendasikan untuk digunakan pada pasien hipertensi yang terkena COVID-19. Studi ini dapat mendukung pedoman saat ini yang mencegah penghentian ACEI atau ARB pada pasien COVID-19 dan pengaturan pandemi COVID-19.¹²⁻¹⁵ Berdasarkan uraian tersebut, penelitian dilakukan untuk menganalisis pengaruh pengobatan hipertensi dengan ACEI terhadap derajat keparahan COVID-19.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* yang dilaksanakan dari bulan April-November 2021. Dilakukan *review* pada artikel penelitian yang terpilih dengan beberapa langkah sebagai berikut: 1. pencarian data dari tiga *database*, yaitu *PubMed*, *SpringerLink*, dan *Science Direct* dengan menggunakan kata kunci seperti pada Tabel 1; 2. skrining data dengan cara memilih artikel yang sesuai dengan judul penelitian dan kriteria inklusi, yaitu: 1) artikel telah dipublikasi pada jurnal internasional dan sesuai dengan judul penelitian, 2) artikel penelitian diterbitkan saat terjadinya pandemi COVID-19 dari 2019 sampai tahun 2021, 3) Tipe artikel penelitian adalah *Observational Cohort Study*, 4) Artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (full text), 5) Artikel berbahasa Inggris; 3. Penilaian kelayakan disesuaikan dengan kriteria eksklusi, yaitu: 1) Ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak. Pemeriksaan kesesuaian abstrak berdasar atas PICOS: *Population* (orang dewasa dengan hipertensi yang terkonfirmasi Covid-19), *Intervention* (penggunaan ACEI), *Comparison* (tidak menggunakan ACEI), *Outcome* (derajat keparahan penyakit COVID-19), *Study* (*observational cohort study*), 2) Artikel yang duplikasi pada database lain; 4. Hasil pencarian data disajikan dalam bentuk diagram PRISMA pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram PRISMA

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil penelitian berisi uraian artikel penelitian yang telah ditinjau berdasar kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat lima artikel yang layak pada penelitian ini. Hasil scoping review hubungan penggunaan ACEI dengan derajat keparahan pasien COVID-19 komorbid hipertensi dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Scoping Review Hubungan Penggunaan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor dengan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 Komorbid Hipertensi

No	Judul/Tahun/ Peneliti	Tujuan/Responden/Desain Penelitian	Intervensi/Metode Pengukuran/Analisis	Hasil
1.	<i>The influence of ACE inhibitors and ARBs on hospital length of stay and survival in people with COVID-19.</i> 2020. Braude et al. ³⁹	Mengetahui pengaruh ACEI dan ARBs terhadap mortalitas COVID-19 dan lama rawat inap. Terdiri dari 1.447 partisipan. <i>Prospective, multicenter, observational cohort study.</i> ³⁹	Penggunaan ACEI/ARBs untuk mengontrol hipertensi dengan dosis dikategorikan dalam dosis rendah dan tinggi. Dosis untuk hipertensi pada orang dewasa berusia 18-75 tahun digunakan jika <i>British National Formulary (BNF)</i> . Intervensi diberikan dan dipantau selama 7 hari termasuk saat masa rawat inap. ³⁹	Dalam <i>crude analysis of mortality</i> tidak ada hubungan antara ACEI/ARBs dengan mortalitas (HR = 1,01, 95% CI 0,80-1,28, p = 0,91) ³⁹
2.	<i>Hypertension, renin-angiotensin-aldosterone-system-blocking agents, and COVID-19.</i> 2021. Kang et al. ⁴⁰	Mengevaluasi efek penggunaan ACEI/ARB pada pasien hipertensi yang terdiagnosis COVID-19. Terdiri dari 3.788 partisipan. <i>Observational cohort study.</i> ⁴⁰	Intervensi berupa Riwayat pengobatan obat antihipertensi selama lebih dari 1 bulan selama 1 tahun sebelumnya. Subyek dengan pengobatan medis antihipertensi diklasifikasikan ke dalam kelompok ACEI/ARB atau non-ACEI/ARB menurut resep pada tahun sebelumnya. ⁴⁰	<i>Primary endpoint</i> terjadi pada tingkat yang lebih rendah pada kelompok ACEI/ARB Sementara itu masuk ICU dan perawatan ventilator cenderung lebih rendah pada kelompok ACEI/ARB dengan signifikansi marginal atau ARB selama pandemi COVID-19. ⁴⁰
3.	<i>Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARB) Are Protective Against ICU Admission and Mortality for</i>	Menginvestigasi efek penggunaan ACEI dan/atau ARB terhadap luaran penyakit COVID-19. Terdiri dari 4.019 partisipan. <i>Retrospective cohort study.</i> ⁴¹	Kriteria inklusi termasuk pasien dari segala usia yang didiagnosis dengan COVID-19 menggunakan tes PCR, sesuai dengan pedoman sementara WHO. Intervensi dilihat dari Riwayat penggunaan ACEI-ARB sebagai	Setelah penyesuaian untuk faktor perancu, penggunaan ACEI/ARB ditemukan berbanding terbalik dengan mortalitas [OR,

	<i>Patients With COVID-19 Disease.</i> 2020. ElAbd et al. ⁴¹		antihipertensi pada pasien yang terdiagnosis COVID-19 dari hasil RT-PCR dengan <i>nasopharyngeal swab</i> . ⁴¹	0,56 (95% CI: 0,33-0,95), p = 0,032]. Bukti saat ini dalam literatur mendukung kelanjutan pengobatan ACEI/ARB. ⁴¹
4.	<i>Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients.</i> 2020. Trifiro et al. ⁴²	Menginvestigasi efek Riwayat penggunaan ACEI/ARBs terhadap pasien COVID-19. Terdiri dari 42.926 partisipan. <i>A large-scale, retrospective, cohort study</i> . ⁴²	Paparan obat antihipertensi, dikelompokkan ke dalam kategori berikut: (1) ACEI sebagai monoterapi atau kombinasi tetap dengan obat antihipertensi lain, kecuali untuk ARB dan CCB; (2) ACEI + CCB sebagai kombinasi tetap atau tidak tetap; (3) ARB sebagai monoterapi atau kombinasi tetap dengan obat antihipertensi lain, kecuali ACEI dan CCB; (4) ARB + CCB sebagai kombinasi tetap atau tidak tetap; (5) CCB sebagai monoterapi atau kombinasi tetap dengan antihipertensi lain, kecuali ACEI atau ARB; (6) obat antihipertensi lainnya, termasuk agonis reseptor 2-adrenergik, diuretik; dan (7) tidak menggunakan obat antihipertensi. ⁴²	Dibandingkan dengan CCB, analisis yang disesuaikan menunjukkan tidak ada perbedaan risiko kematian di antara pengguna ACEI (HR 0,97, 95% CI 0,89-1,06) atau ARB (HR 0,98, 95% CI 0,89-1,06). Penggunaan ACEI/ARB tidak terkait dengan peningkatan atau penurunan risiko semua penyebab kematian. ⁴²
5.	<i>Is the use of ACE inh/ARBs associated with higher in-hospital mortality in Covid-19 pneumonia patients?.</i> 2020. Selcuk et al. ⁴³	Mengevaluasi hubungan penggunaan ACEI dan ARB terhadap risiko kematian pada COVID-19. Terdiri dari 113 partisipan. <i>Retrospective cohort study</i> . ⁴³	Populasi penelitian dibagi menjadi dua kelompok; pengguna dan non pengguna. ⁴³	Frekuensi penyakit arteri koroner secara signifikan lebih tinggi pada pasien pengguna ACE inh/ARB sebagai pengobatan antihipertensi (p = 0,009). Dalam hasil laboratorium, pasien kelompok ACEI/ARB memiliki jumlah sel darah putih dan neutrofil yang jauh lebih tinggi. Frekuensi masuk ke ICU,

				intubasi endotrakeal, dan kematian secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menggunakan ACEI/ARB. ⁴³
--	--	--	--	--

Berdasarkan penelitian sebelumnya dari Xu et al (2020) dengan desain studi *systematic review* dan *meta-analysis* disebutkan bahwa penggunaan ACEI sebagai obat antihipertensi pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi memiliki regulasi yang menghambat peningkatan tekanan darah melalui aksis ACE-AngII-AT1R . Pada studi dengan hewan coba, RAS *inhibitors* telah terbukti dapat meningkatkan ekspresi aktiivitas ACE2 pada jaringan yang merupakan reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2. Namun, di sisi lain telah ditemukan bahwa ACE2 dapat mengarahkan peran protektif melalui aksis ACE2-Ang1-7 yang dapat mengurangi *lung injury*.³⁷ Didapatkannya teori tersebut menjadi dasar dalam mekanisme penelitian Braude et al, Kang et al, ElAbd et al, Trifiro et al, dan Selcuk et al .

Penelitian dari Braude et al (2020) dari *database Pubmed* menunjukkan pengguna ACEI dengan dosis yang mencukupi dapat memberikan efek proteksi untuk keparahan penyakit COVID-19. ACEI menurunkan produksi angiotensin II dengan memblokir konversi Angiotensin I menjadi Angiotensin II. Efek inflamasi Angiotensin II tidak timbul dan tidak menyebabkan permeabilitas endotel paru sehingga mengurangi potensi cedera pada organ paru dan meningkatkan pemulihan. Kesimpulannya bahwa studi ini merekomendasikan untuk melanjutkan ACEI dan ARB.³⁹

Penelitian dari Kang et al (2021) dari *database Pubmed* menunjukkan pada grup satu pengguna ACEI bahwa tidak ada pengaruh memperparah penyakit COVID-19. Hasil tersebut terjadi karena ACEI dapat menurunkan sintesis Angiotensin II yang memiliki efek inflamasi dengan cara peningkatan ekspresi ACE2. Penurunan Angiotensin II dapat menurunkan pula potensi cedera pada paru sehingga keparahan COVID-19 tidak meningkat karena penggunaan ACEI.⁴⁰

Penelitian dari ElAbd et al (2021) dari *database Pubmed* menunjukkan bahwa kelompok satu pengguna ACEI tidak memperlihatkan adanya peningkatan keparahan pasien COVID-19. Hal tersebut terjadi karena peningkatan regulasi ekspresi ACE2 akibat ACEI sehingga menginisiasi aktifitas anti-inflamasi yang mengaugmentasi vasodilatasi dan efek protektif antioksidan. Hasilnya produksi angiotensin 1-7 meningkat dan berperan sebagai peptide yang melindungi organ dari cedera.⁴¹

Penelitian dari Trifiro et al (2020) dari *database Springer Link* studi ini dilakukan pada 42.926 pasien yang dirawat di rumah sakit antara 21 Februari dan 21 April 2020 dengan diagnosis COVID-19. Pada kelompok dengan pengguna ACEI baik monoterapi maupun kombinasi menunjukkan tidak adanya peningkatan keparahan penyakit COVID-19. Hal tersebut terjadi karena blokade dari AT1aR dan meningkatkan produksi Angiotensin 1-7 sebagai pelindung sehingga mencegah terjadinya *lung injury*.⁴²

Penelitian dari Selcuk et al (2020) dari *database pubmed* menunjukkan bahwa kelompok pengguna ACEI baik yang bertahan maupun tidak, keduanya dapat meningkatkan ekspresi ACE2 sebagai reseptor dari SARS-CoV-2 sehingga ikatan antara virus dengan reseptornya meningkat, virus pun dapat dengan mudah masuk ke dalam sel inang dan menyebabkan reaksi inflamasi pada paru-paru. Tingginya ikatan virus dengan reseptornya menyebabkan peningkatan keparahan pada penyakit COVID-19.⁴³

D. Kesimpulan

Penggunaan ACEI tidak berpengaruh terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 yang menderita hipertensi baik itu intervensi jangka panjang maupun jangka pendek, keduanya tidak berpengaruh dalam peningkatan keparahan penyakit dan tingkat mortalitas COVID-19.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kesehatan K. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19). Kementerian Kesehatan. 2020;5:178.
- [2] Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): Diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4016–26.
- [3] Persatuan Dokter Paru Indonesia. PNEUMONIA COVID-19 DIAGNOSIS & PENATALAKSANAAN DI INDONESIA.
- [4] WHO. WHO COVID-19 global table data January 4th 2021 at 1 [Internet]. 2020. Tersedia dari : <https://covid19.who.int/table>
- [5] Peta Sebaran | Satgas Penanganan COVID-19 [Internet]. [diunduh 04 Feb 2021]. Tersedia dari : <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- [6] Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7).
- [7] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
- [8] Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-74.
- [9] Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10).
- [10] Liu X, Long C, Xiong Q, et al. Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with risk of COVID-19, inflammation level, severity, and death in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*.
- [11] Zhang X, Yu J, Pan L ya, Jiang H yin. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;158.
- [12] Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020;69(3):379-88.
- [13] Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9(4):1225.
- [14] Taxonomy browser (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Accessed February 6, 2021.
- [15] Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47.
- [16] Caldas LA, Carneiro FA, Higa LM, et al. Ultrastructural analysis of SARS-CoV-2 interactions with the host cell via high resolution scanning electron microscopy. *Sci Rep*. 2020;10(1).
- [17] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.
- [18] Saxena SK, ed. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Springer Singapore; 2020.
- [19] Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582(7813):557-60.

- [20] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-67.
- [21] Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):658-9.
- [22] Wang Z, Qiang W, Ke H. *A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention*. Hubei Sci Technol Press. 2020:108.
- [23] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
- [24] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. 2015;1282:1-23.
- [25] Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. *Indian J Pediatr*. 2020;87(7):537-46.
- [26] Du L et al. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-36.
- [27] Clinical management of COVID-19. Accessed February 7, 2021.
- [28] Rampengan SH. Hipertensi Resisten Resistant Hypertension. 2015;23.
- [29] Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2020;21(2).
- [30] Jiuyang Xu, Yaqun Teng, Lianhan Shang, et al. The Effect of Prior Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Treatment on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility and Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oxford University Press*. Published online October 20, 2020.
- [31] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19*. 1(2). 116-123.