



Hubungan Komorbid Hipertensi dengan Kematian pada Kasus Konfirmasi COVID-19 di DKI Jakarta, Maret-Agustus 2020

Endang Widuri Wulandari¹, Sudarto Ronoatmodjo², Ngabila Salama³

¹Program Studi Magister Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia,

²Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia,

^{1,2}Lantai 1 Gedung A Kampus Baru UI Depok 16424, Indonesia

³Dinas Kesehatan Provinsi DKI Jakarta, Jl. Petojo Binatu Raya No.10 Petojo Selatan Jakarta Pusat

Email : dr_wulan98@yahoo.com¹, sudartomodjo@gmail.com², ngabilas@gmail.com³

Abstrak

Pandemi COVID-19 berdampak pada kesehatan masyarakat dan sosial ekonomi. Sampai dengan 31 Januari 2021 dilaporkan 1.078.314 kasus COVID-19 dengan 29.998 kematian (CFR: 2,78%) dari 510 kabupaten di 34 provinsi di Indonesia dengan kasus yang tertinggi dilaporkan dari DKI Jakarta sebanyak 269.718 kasus dengan 4.267 kematian. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 prevalensi hipertensi di DKI Jakarta 10,17 %, lebih tinggi dibandingkan prevalensi hipertensi nasional (8,36%). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya hubungan antara komorbid hipertensi dengan kematian COVID-19 di DKI Jakarta dengan menghitung Hazard Rasio (HR). Desain penelitian ini kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari laporan COVID-19 dinas kesehatan provinsi DKI Jakarta periode Maret-Agustus 2020 dengan kriteria inklusi kasus konfirmasi COVID-19 yang dilaporkan pada periode Maret-Agustus 2020, bertempat tinggal di DKI Jakarta dengan data variabel yang diteliti lengkap. Data dianalisis menggunakan regresi cox proporsional hazard. Hasil penelitian didapatkan bahwa kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi mempunyai risiko 2,2 kali mengalami kematian dibandingkan dengan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi (HR 2,2 Pv < 0,001 95% CI 1,66-3,87) setelah dikontrol variabel perancu komorbid gagal ginjal kronik, kelompok usia, gejala klinis sesak nafas, malaise dan pneumonia. Hal ini menunjukkan perlunya perhatian khusus untuk pencegahan dan penatalaksanaan kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi untuk menurunkan risiko kematian.

Kata Kunci: COVID-19, hipertensi, kematian, komorbid.

Abstract

The COVID-19 pandemic has an impact on public health and socio-economics. As of January 31, 2021, 1,078,314 cases of COVID-19 were reported with 29,998 deaths (CFR: 2.78%) from 510 districts in 34 provinces in Indonesia with the highest cases reported from DKI Jakarta, 269,718 cases with 4,267 deaths. Based on basic health research 2018, the prevalence of hypertension in DKI Jakarta is 10.17%, higher than the national Indonesia prevalence of hypertension (8.36%). This study aims to determine association between comorbid hypertension and COVID-19 mortality by calculating the Hazard Ratio (HR). Design of this study is cohort retrospective, using secondary data from the COVID-19 report of the DKI Jakarta provincial health office for the period March-August 2020 with the inclusion criteria confirmed COVID-19 cases reported in March-August 2020 period, residing in DKI Jakarta with complete variabel data in this study. Data is analyzed using cox proportional hazard. The result of this study indicates COVID-19 cases with comorbid hypertension has a 2.2 times risk of death compared to COVID-19 cases without comorbid hypertension after controlling for confounding variables comorbid chronic renal failure, age group, dyspneu, malaise and pneumonia (HR 2.2 Pv < 0.001 95% CI 1.66-3.87). This indicates special attention and consideration is needed for prevention and case management of COVID-19 cases with comorbid hypertension to decrease risk of mortality.

Keywords : COVID-19, hypertension, mortality, comorbid.

Pendahuluan

Pandemi Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) berdampak pada kesehatan masyarakat maupun sosial ekonomi di seluruh dunia, termasuk Indonesia.¹⁻³ Sejak pertama kali dilaporkan di Wuhan, sampai 31 Januari 2021 telah dilaporkan 102.083.344 kasus COVID-19 di dunia dengan 2.209.195 kasus kematian (CFR: 2,2%).⁴

Indonesia menetapkan COVID-19 sebagai bencana nasional sejak tanggal 13 April 2020 dengan jumlah kasus yang terus meningkat.⁵ Sampai 31 Januari 2021 dilaporkan sebanyak 1.078.314 kasus COVID-19 dengan 29.998 kasus kematian (CFR: 2,78%) dari 510 kabupaten di 34 provinsi di Indonesia, dengan kasus terbanyak dari DKI Jakarta yang melaporkan 269.718 kasus COVID-19 dengan 4.267 kasus kematian.⁴

Pada komorbid hipertensi, terdapat peningkatan ekspresi reseptor ACE-2, sehingga lebih rentan terhadap infeksi COVID-19. Sistem vaskular, keseimbangan elektrolit dan tekanan darah diatur oleh ACE-2. SARS-CoV-2 yang memakai reseptor ACE2 mengakibatkan berkurangnya efektivitas ACE-2 yang menghambat pembentukan angiotensin sehingga mengganggu homeostatis tekanan darah dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan memperburuk kondisi tekanan darah tinggi.⁶ Pada infeksi SARS-CoV-2, angiotensin II di jaringan paru meningkat sehingga permeabilitas vaskuler juga meningkat yang dapat mengakibatkan edema paru yang ditandai dengan pneumonia dan sesak nafas. Hal ini dapat berkelanjutan menyebabkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) yang berisiko kematian. Pada penderita komorbid hipertensi, dapat terjadi gangguan imunitas yang menyebabkan badai sitokin, menimbulkan komplikasi gagal multi organ yang menyebabkan kematian.⁷

Penelitian Qin Yang dan meta analisis Lippi menunjukkan hipertensi meningkatkan risiko kematian COVID-19.^{8,9} Pada penelitian Dionita, hipertensi merupakan komorbid yang terbanyak pada kematian COVID-19 di Indonesia (15,2%) dan penelitian Rozaliani menunjukkan hipertensi merupakan komorbid terbanyak pada kematian COVID-19 di DKI Jakarta (47,5%).^{10,11}

Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi hipertensi di DKI Jakarta meningkat dari 8,8 % di tahun 2010 menjadi 10,17% di tahun 2018, lebih tinggi dibandingkan prevalensi hipertensi nasional (8,36%).¹² Penelitian meta analisis menunjukkan komorbid hipertensi dan komorbid lainnya seperti kardiovaskular, diabetes melitus dan gagal ginjal kronik dilaporkan pada kematian COVID-19.^{13,14}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besar hubungan antara hipertensi dengan kematian COVID-19 dengan menghitung *Hazard Ratio Adjusted* ($HR_{Adjusted}$), setelah dikontrol dengan variabel perancu yaitu variabel lain yang dapat mengganggu hubungan komorbid hipertensi dengan kematian pada kasus COVID-19. Hal ini dapat memberikan dasar ilmiah dalam prioritas pencegahan COVID-19 pada kelompok penderita hipertensi.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kohort retrospektif dengan data sekunder dari laporan COVID-19 dinas kesehatan (Dinkes) provinsi DKI Jakarta periode Maret-Agustus 2020. Dinkes provinsi DKI Jakarta telah memberikan izin untuk menggunakan data laporan COVID-19 untuk penelitian ini. Kriteria inklusi adalah kasus konfirmasi COVID-19 yang dilaporkan pada periode Maret-Agustus 2020, bertempat tinggal di DKI Jakarta dengan data variabel yang diukur lengkap. Kasus konfirmasi COVID-19 berdasarkan pedoman COVID-19 adalah kasus COVID-19 dengan pemeriksaan

laboratorium *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang menunjukkan hasil positif.¹⁵

Dari 26.281 kasus COVID-19 yang bertempat tinggal di DKI Jakarta dan dilaporkan kepada dinkes provinsi DKI Jakarta pada periode Maret-Agustus 2020, terdapat 3.875 kasus (14,7%) yang tidak diketahui status komorbid hipertensinya dan terdapat 412 (13%) kasus COVID-19 dengan data variabel yang diukur tidak lengkap sehingga total 4.287 dikeluarkan dari analisis. Dari 21.994 kasus *eligible*, terdapat 959 individu dengan komorbid hipertensi dan 21.035 individu tanpa komorbid hipertensi. Dari 21.035 individu tanpa komorbid hipertensi, dilakukan random *sampling* sederhana 959 individu yang dimasukkan ke dalam penelitian. Sehingga total peserta studi yang masuk dalam analisis data sebanyak 1.918 kasus COVID-19 yang terdiri dari 959 kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan 959 kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi.

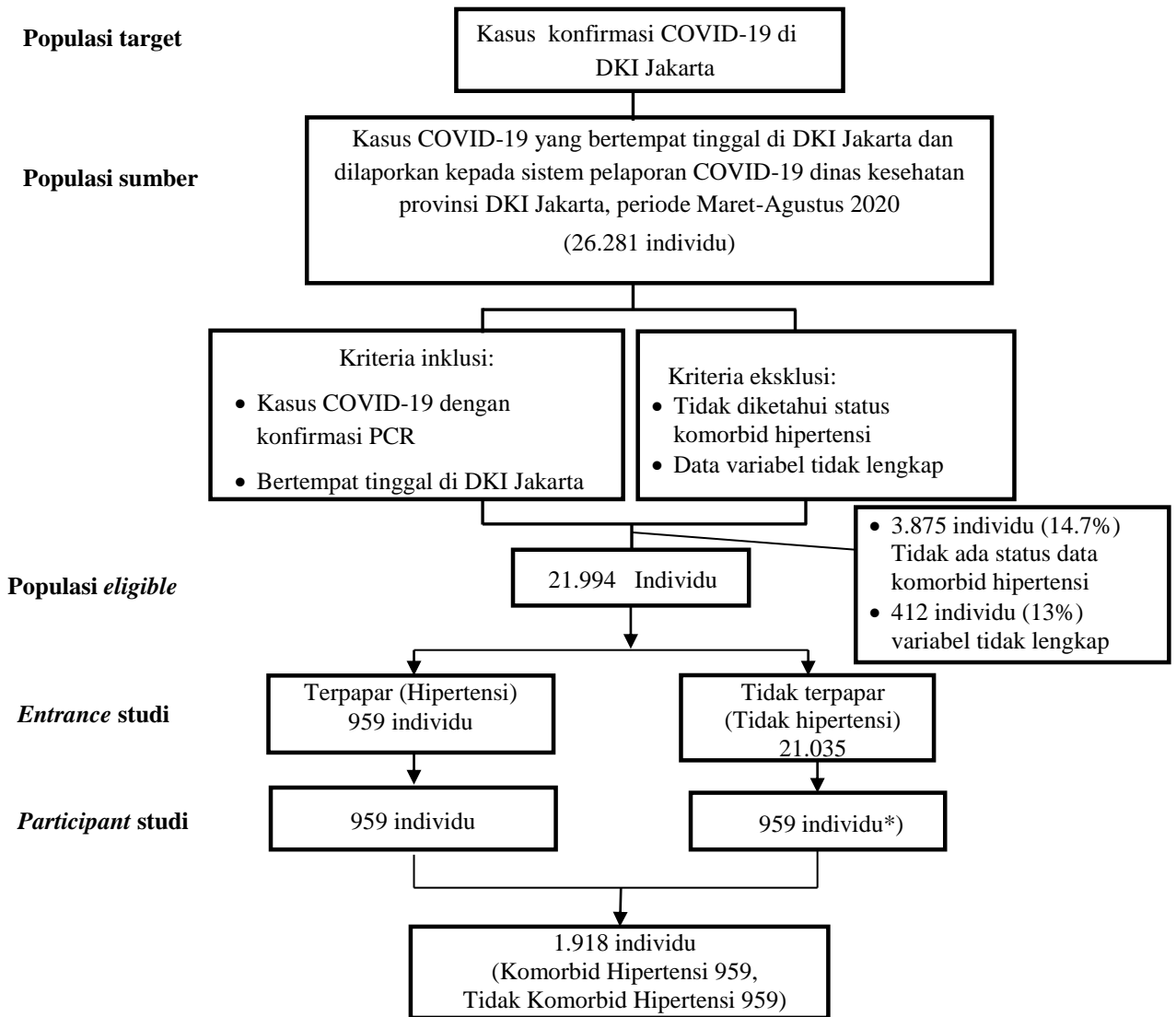
Variabel utama yang diukur meliputi komorbid hipertensi dan kematian COVID-19 dengan kovariat yang terdiri dari usia, jenis kelamin, perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU), tindakan intubasi, tindakan *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO), gejala sesak nafas, demam, batuk, *malaise*, pneumonia dan komorbid lainnya yang terdiri dari diabetes melitus, penyakit jantung, gagal ginjal kronik, Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK).

Definisi operasional variabel komorbid hipertensi adalah kasus COVID-19 yang dilaporkan menderita komorbid hipertensi pada data laporan COVID-19 dinkes DKI Jakarta, terdiri dari kelompok komorbid hipertensi dan kelompok tanpa komorbid hipertensi. Definisi operasional kematian COVID-19 adalah kasus konfirmasi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan laboratorium menggunakan

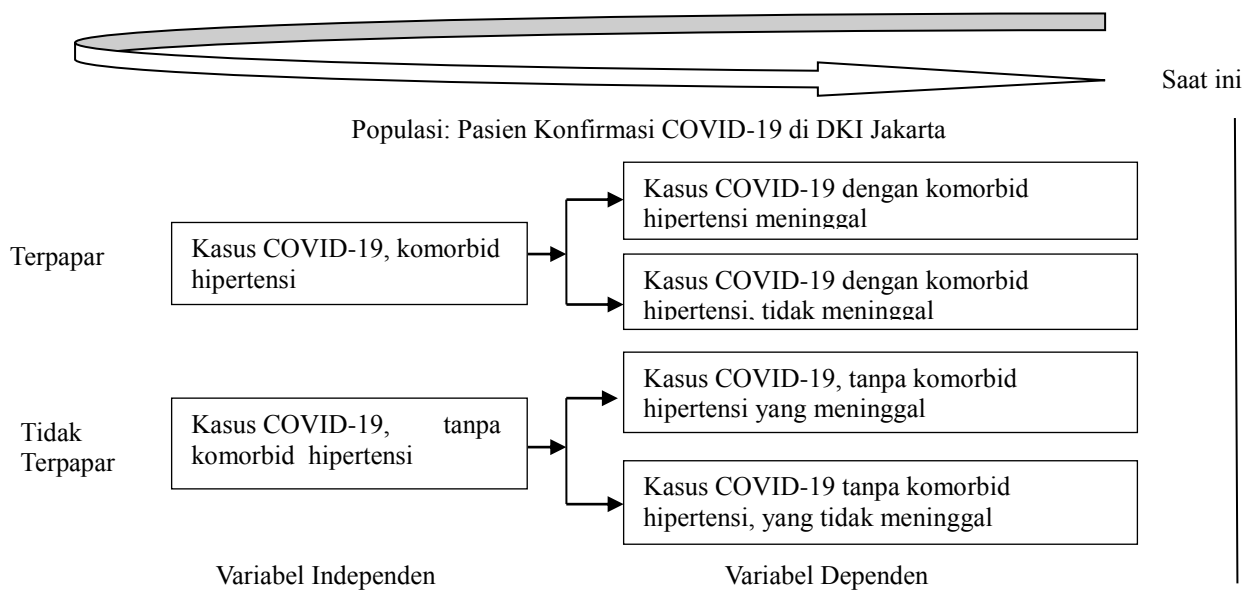
PCR menunjukkan hasil positif yang dilaporkan meninggal dunia, terdiri dari kelompok meninggal dunia dan kelompok yang hidup. Cara pengukuran variabel diatas diambil dari data laporan kejadian COVID-19 dinkes provinsi DKI Jakarta.

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik kasus COVID-19, proporsi dan distribusi variabel yang masuk dalam penelitian. Analisis bivariat dengan menggunakan *cox proporsional hazard* untuk mengetahui besarnya *Crude Hazard Rasio* kasar (CHR) kematian pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan identifikasi kovariat yang berpotensi menjadi variabel perancu. Variabel perancu berhubungan dengan paparan (komorbid hipertensi) dan berhubungan dengan kematian COVID-19 tetapi bukan merupakan variabel perantara atau konsekuensi dari paparan. Evaluasi variabel perancu dilakukan dengan identifikasi variabel yang mempunyai perbedaan yang signifikan untuk perhitungan selisih *Crude Hazard Rasio* (CHR) dan *Hazard Rasio adjusted* dengan perhitungan $(CHR - HR_{Adjusted})/HR_{Adjusted} \times 100\%$. Variabel perancu dimasukkan dalam analisis multivariat. Uji multivariat dilakukan dengan menggunakan regresi *cox proporsional hazard* untuk asumsi *proporsional hazard* yang terpenuhi ($P_v > 0,05$) setelah dilakukan *test goodness of fit*.

Metode eliminasi *backward* dilakukan untuk melihat hubungan hipertensi dengan kematian pada kasus konfirmasi COVID-19 setelah dikendalikan oleh variabel perancu yang signifikan. Analisis data menggunakan software STATA versi 15.1 lisensi FKM UI.¹¹ Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dengan surat keterangan persetujuan etik no 86/UN2.F10.D11/PPM.00.02/2021.



Bagan 1. Populasi Penelitian



Bagan 2. Rancangan Disain Kohort Retrospektif

Hasil

Dari 1.918 kasus COVID-19 dalam penelitian ini didapatkan proporsi kematian 8,2 %. Proporsi kematian diantara kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi adalah 14,4%, 7 kali lebih tinggi dari kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi (2,1%) (**Tabel 1**).

Ditinjau berdasarkan variabel kovariat lainnya, menunjukkan distribusi komorbid lainnya dan kelompok usia pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi tidak merata. Proporsi gagal ginjal kronik pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi 7,5%, 37,5 kali lebih tinggi dari pada kelompok tanpa komorbid hipertensi. Sedangkan proporsi jenis kelamin perempuan dan laki-laki hampir merata pada kelompok kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi dan kelompok dengan komorbid hipertensi. Proporsi kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang berusia ≥ 60 tahun sebesar 61% atau 1,6 kali dibandingkan pada kelompok usia < 60 tahun. Proporsi kasus dengan komorbid hipertensi yang berusia ≥ 60 tahun keatas 39%, 3,6 kali lebih tinggi daripada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang berusia < 60 tahun (10,8%) (**Tabel 2**).

Proporsi pneumonia pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi 37,6%, 7,7 kali lebih tinggi daripada pada kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi, sedangkan kasus COVID-19 dengan gejala sesak nafas pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi 36,4%, 9 kali lebih tinggi daripada kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi. Kasus COVID-19 dengan gejala *malaise* / lemas pada komorbid hipertensi 45%, 9,8 kali lebih tinggi daripada kasus tanpa komorbid hipertensi.

Analisis bivariat dilakukan dengan regresi *cox proportional hazard*, dengan hasil ditunjukkan pada tabel 3. Analisis bivariat menunjukkan bahwa komorbid hipertensi berhubungan secara bermakna

dengan kematian COVID-19 dengan *Crude Hazard Ratio* (CHR) 7,75 $P_v < 0,001$ (CI 95% 4,79-12,52), artinya kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi memiliki risiko 7,75 kali untuk mengalami kematian dibandingkan dengan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi.

Ditinjau dari komorbid lainnya, gagal ginjal kronis (HR=5,46), penyakit jantung (HR=4,3), Diabetes Melitus (HR=3,65) dan PPOK (HR=2,49) mempunyai risiko lebih tinggi mengalami kematian dibandingkan dengan yang tidak mempunyai masing-masing komorbid diatas. Kelompok usia ≥ 60 dibandingkan dengan < 60 tahun mempunyai risiko lebih tinggi mengalami kematian (HR 3,2). Kasus COVID-19 dengan gejala klinis sesak nafas (HR 8,1), lebih tinggi risikonya mengalami kematian dibandingkan kasus COVID-19 tanpa sesak nafas. Kasus COVID-19 dengan pneumonia (HR 6,25) lebih tinggi risikonya mengalami kematian dibandingkan kasus COVID-19 tanpa gejala pneumonia dan kasus COVID-19 dengan gejala *malaise*/ lemas (HR 6,25) berisiko mengalami kematian lebih tinggi daripada kasus COVID-19 tanpa gejala *malaise* / lemas. Pasien COVID-19 yang dirawat di ICU (HR 5,94) maupun pasien COVID-19 dengan tindakan intubasi (HR 6,86) mempunyai risiko kematian COVID-19 lebih tinggi daripada pasien COVID-19 yang tidak dirawat di ICU, maupun yang tidak dilakukan tindakan intubasi. Sedangkan jenis kelamin laki laki dan perempuan mempunyai risiko hampir sama untuk mengalami kematian (HR 1,2). Pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang tinggal di Jakarta Timur (HR 3,7) dan Jakarta Utara (HR 4,54) mempunyai risiko lebih besar untuk mengalami kematian daripada pasien yang tinggal di Jakarta Barat. Tidak ada hubungan yang bermakna untuk kematian dan pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang tinggal di Jakarta Pusat dan Jakarta Selatan ($P_v > 0,05$).

Tabel 1. Proporsi Kematian Menurut Variabel Komorbid Hipertensi

Variabel	Meninggal n (%)	Sembuh n (%)	Jumlah n (%)
Komorbid hipertensi			
Ya	138 (14,4%)	821 (85,6%)	959 (50%)
Tidak	20 (2,1%)	939 (97,9%)	959 (50%)

Tabel 2. Perbandingan Proporsi Status Kematian pada Kelompok Komorbid Hipertensi dan Tanpa Komorbid Hipertensi Beberapa Kovariat pada Kasus COVID-19 di DKI Jakarta, Periode Maret-Agustus 2020

Variabel Kovariat	Kategori	Komorbid Hipertensi		Tidak Komorbid Hipertensi		
		Meninggal N=138 n (%)	Sembuh N=821 n (%)	Meninggal N=20 n (%)	Sembuh N=939 n (%)	
Penyakit Komorbid Lain	Diabetes Melitus	53 (21)	199 (78,9)	2 (13,3)	13 (86,7)	
	Penyakit Jantung	46 (25)	137 (74,9)	2 (15,4)	11 (84,6)	
	Gagal ginjal kronik	24 (33)	48 (66,7)	1 (50)	1 (50)	
	Gagal hati kronik	2 (14)	12 (85,7)	-	1 (100)	
	PPOK	7 (17,9)	32 (82,1)	1 (25)	3 (75)	
	Kelainan imunitas	1 (8,3)	11 (91,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	74 (14,7)	431 (85,4)	13 (2,8)	451 (97)	
	Perempuan	64 (14)	390 (85,9)	7 (1,4)	488 (98,6)	
Kelompok Usia	≥ 60 tahun	70 (18,9)	300 (81)	8 (7,7)	96 (92,3)	
	< 60 tahun	68 (11,5)	521 (88,5)	12 (1,4)	843 (98,6)	
Gejala Klinis	Demam	74 (18,3)	331 (81,7)	3 (4,4)	66 (95,6)	
	Batuk	102 (20)	414 (80,2)	6 (5,4)	105 (94,6)	
	Pilek	24 (15,2)	134 (84,8)	-	52 (100)	
	Nyeri tenggorokan	37 (18,6)	162 (81,4)	3 (6,38)	44 (93,6)	
	Sesak nafas	95 (27,2)	254 (72,8)	6 (15,4)	33 (84,6)	
	Menggigil	24 (17,4)	114 (82,6)	1 (7,1)	13 (92,9)	
	Sakit kepala	52 (17,3)	249 (82,7)	2 (4,4)	44 (95,6)	
	<i>Malaise</i> (lemas)	95 (21,9)	338 (78,1)	7 (15,9)	37 (84)	
	Nyeri otot	36 (17,8)	166 (82,2)	-	23 (100)	
	Mual, muntah	57 (17,6)	267 (82,4)	4 (14,3)	24 (85,7)	
	Nyeri abdomen	27 (16,8)	134 (83,2)	-	10 (100)	
	Diare	17 (14,8)	98 (85,2)	1 (16,7)	5 (83,3)	
	Pneumonia	88 (24,4)	273 (75,6)	8 (17)	39 (83)	
	Jenis Perawatan	ICU	13 (33,3)	26 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)
		Intubasi	10 (38,5)	16 (61,5)	2 (50)	2 (50)
		ECMO	3 (20)	12 (80)	-	-
Wilayah Tempat Tinggal	Jakarta Timur	17 (12,1)	123 (87,9)	5 (1,3)	371 (98,7)	
	Jakarta Barat	29 (13,6)	185 (86,5)	11 (2,6)	416 (97,4)	
	Jakarta Selatan	19 (12,8)	129 (87,2)	4 (2,6)	151 (97,4)	
	Jakarta Utara	39 (14,8)	225 (85,2)	-	-	
	Jakarta Pusat	34 (17,6)	159 (82,4)	-	1 (100)	

Evaluasi variabel perancu dilakukan dengan identifikasi variabel yang mempunyai perbedaan yang signifikan untuk perhitungan selisih *Crude Hazard Ratio* (CHR) variabel hipertensi dan *Hazard Ratio adjusted* variabel hipertensi dengan kovariat dengan perhitungan $(CHR-HR_{Adjusted})/HR_{Adjusted} \times 100\%$ dan

signifikan secara substansi. Berdasarkan evaluasi variabel perancu, maka variabel diabetes melitus, penyakit jantung, gagal ginjal kronis, kelompok usia, pneumonia, sesak nafas, demam, batuk, *malaise*/lemas teridentifikasi sebagai variabel perancu yang signifikan sehingga dimasukkan ke dalam analisis multivariat berdasarkan

Tabel 3. Analisis Bivariat Faktor-faktor Demografi, Komorbid dan Klinis terhadap Kematian Kasus COVID-19 di DKI Jakarta, Maret-Agustus 2020

Variabel	Kategori	Crude Hazard Ratio (CHR)	SE	Z	Pv	95% CI	
Komorbid	Hipertensi	7,75	1,90	8,36	< 0,001	4,79-12,52	
	Diabetes melitus	3,65	0,61	7,65	< 0,001	2,61-5,06	
	Penyakit jantung	4,3	0,74	8,28	< 0,001	3,02-5,99	
	Gagal ginjal kronik	5,46	1,22	7,85	< 0,001	3,63-8,55	
	PPOK	2,49	0,91	2,50	0,013	1,22-5,08	
Jenis Kelamin	Laki-laki vs perempuan	1,21	0,19	1,16	0,248	0,88-1,65	
Kelompok Usia	≥ 60 vs < 60 tahun	3,22	0,52	7,27	< 0,001	2,34-4,41	
Kelompok Usia	< 40 tahun	Ref					
	40-49 tahun	1,41	0,41	1,19	0,234	0,80-2,48	
	50-59 tahun	2,48	0,59	3,78	< 0,001	1,55-3,96	
	60-69 tahun	2,55	0,66	3,65	< 0,001	1,54-4,23	
	>=70 tahun	4,3	1,15	5,38	< 0,001	2,51-7,24	
	Gejala klinis	Demam	3,06	0,49	6,94	< 0,001	2,23-4,20
Batuk		4,96	0,86	9,21	< 0,001	3,53-6,98	
Pilek		1,57	0,35	2,04	0,041	1,02-2,43	
Nyeri tenggorokan		2,47	0,45	4,93	< 0,001	1,72-3,54	
Sesak nafas		8,11	1,36	12,50	< 0,001	5,84-11,26	
Menggigil		2,35	0,51	3,91	< 0,001	1,53-3,60	
Sakit kepala		2,52	0,43	5,47	< 0,001	1,81-3,51	
Malaise (lemas)		6,25	1,05	10,85	< 0,001	4,49-8,70	
Nyeri otot		2,28	0,44	4,29	< 0,001	1,57-3,33	
Mual, muntah		3,0	0,5	6,68	< 0,001	2,18-4,16	
Nyeri abdomen		2,27	0,48	3,87	< 0,001	1,50-3,44	
Diare		2,11	0,53	2,98	0,003	1,29-3,45	
Pneumonia		6,26	1,03	11,11	< 0,001	4,53-8,65	
Perawatan di ICU		5,94	1,57	6,74	< 0,001	3,54-9,98	
Tindakan intubasi		6,86	2,07	6,39	< 0,001	3,80-12,40	
Tindakan ECMO		3,05	1,78	1,91	0,056	0,97-9,57	
Wilayah Tempat Tinggal		Jakarta Barat	Ref				
		Jakarta Pusat	1,47	0,39	1,44	0,151	0,87-2,47
		Jakarta Selatan	1,69	0,51	1,71	0,087	0,93-3,06
		Jakarta Timur	3,7	0,99	4,90	< 0,001	2,19-6,24
	Jakarta Utara	4,54	1,24	5,53	< 0,001	2,66-7,77	

metode David G Kleinbaum dalam buku *Survival Analysis* edisi ketiga.¹⁶

Hasil *test goodness of fit* menunjukkan tidak ada pelanggaran terhadap asumsi *proporsional hazard* untuk variabel yang masuk ke dalam multivariate ($Pv > 0,05$), maka dilakukan regresi *cox proporsional hazard*. Metode eliminasi *backward* dilakukan untuk mengetahui besarnya hubungan hipertensi dengan kematian pada kasus COVID-19 di DKI Jakarta, setelah dikendalikan dengan variabel perancu yang signifikan.¹⁶ Metode eliminasi *backward* dilakukan dengan cara memasukkan semua variabel yang dimasukkan dalam analisis multivariat, kemudian mengeliminasi satu

persatu hingga tersisa variabel yang signifikan.

Pada model awal didapatkan 9 variabel independen yang merupakan variabel perancu (tabel 4). Untuk mengetahui besar hubungan terbaik, dilakukan metode eliminasi *backward*, yaitu variabel dengan Pv tertinggi satu per satu dikeluarkan dari model. Dilakukan LR test dari model full dengan model yang telah dikeluarkan variabel dengan nilai Pv tertinggi satu per satu. Variabel dengan LR test $> 0,05$ dapat dikeluarkan dari model. Variabel dengan LR test $< 0,05$ harus tetap berada di dalam model karena variabel tersebut berpengaruh.

Tabel 4. Model Awal Analisis Multivariat Hubungan Komorbid Hipertensi dengan Kematian pada Kasus COVID-19 di DKI Jakarta, Maret-Agustus 2020

Variabel	Koefisien B	SE	Hazard Rasio	95% CI	Pv
Hipertensi	0,75	0,28	2,1	1,2-3,7	0,008
Diabetes melitus	0,12	0,18	1,1	0,8-1,6	0,491
Penyakit jantung	0,22	0,19	1,2	0,8-1,8	0,270
Gagal ginjal kronis	0,59	0,24	1,8	1,1-2,9	0,012
Kelompok usia (≥ 60 vs < 60)	0,65	0,16	1,9	1,4-2,6	$< 0,001$
Sesak nafas	1,02	0,20	2,8	1,9-4,1	$< 0,001$
Pneumonia	0,57	0,20	1,8	1,2-2,6	0,005
Demam	-0,3	0,18	0,7	0,5-1,1	0,107
Batuk	0,4	0,21	1,5	1-2,3	0,047
Malaise / lemas	0,5	0,20	1,6	1,1-2,5	0,014

Tabel 5. Model Akhir Multivariat Hubungan Komorbid Hipertensi dengan Kematian pada Kasus COVID-19 di DKI Jakarta, Maret-Agustus 2020

Variabel	Koefisien B	SE	Hazard Rasio	95% CI	Pv
Hipertensi	0,80	0,28	2,24	1,30- 3,86	$< 0,001$
Gagal ginjal kronis	0,63	0,23	1,89	1,21-2,93	0,01
Kelompok usia (≥ 60 vs < 60 tahun)	0,65	0,16	1,92	1,39-2,65	$< 0,001$
Sesak nafas	1,15	0,19	3,17	2,17 -4,63	$< 0,001$
Malaise/ lemas	0,53	0,20	1,70	1,14 -2,52	0,01
Pneumonia	0,57	0,19	1,78	1,21-2,60	$< 0,001$

Analisis multivariat regresi *cox proportional hazard* untuk mengetahui besarnya hubungan hipertensi dengan kematian pada kasus COVID-19 setelah dikontrol dengan variabel komorbid gagal ginjal kronis, kelompok usia, gejala sesak nafas, *malaise/ lemas* dan pneumonia menunjukkan kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi mempunyai risiko 2,2 kali mengalami kematian dibandingkan dengan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi (HR 2,2 Pv $< 0,001$ 95% CI 1,30-3,86).

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi mempunyai risiko 2,2 kali mengalami kematian dibandingkan dengan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi. Hal ini sejalan dengan penelitian meta analisis Lippi et all yang menunjukkan hipertensi meningkatkan risiko 2,5 kali untuk kematian COVID-19 dan penelitian meta analisis Pranata et all yang menunjukkan hipertensi meningkatkan risiko 2,2 kali

untuk kematian COVID-19.^{13,17} Penelitian Shi et all menunjukkan komorbid hipertensi meningkatkan risiko 2,5 kali mengalami kematian, sedangkan penelitian Zhou menunjukkan hipertensi meningkatkan risiko 3,17 kali untuk kematian COVID-19.^{18,19}

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) berikatan dengan S-protein SARS-CoV-2 sehingga virus dapat masuk kedalam sel dan bereplikasi. Reseptor ACE2 banyak terdapat di sistem kardiovaskuler, nasopharink, dan paru-paru. Pada kasus komorbid hipertensi terdapat peningkatan ekspresi dari ACE2 reseptor sehingga lebih rentan terhadap infeksi COVID-19.¹⁹ Ikatan SARS-CoV-2 dengan ACE2 mengakibatkan berkurangnya ekspresi ACE2 pada permukaan sel, sehingga menghalangi kemampuan sel untuk menurunkan angiotensin II menjadi angiotensin. Produksi angiotensin yang terganggu menyebabkan tidak maksimalnya efek vasodilator sehingga kondisi pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi

dapat menjadi lebih parah.²⁰

Pada penderita yang mempunyai komorbid hipertensi, dapat menyebabkan disregulasi sistem imunitas tubuh, tingginya hitung limfosit, terdapat disfungsi CD8⁺ T sehingga respon tubuh terhadap infeksi virus tidak efektif namun berkontribusi meningkatkan produksi sitokin sehingga menimbulkan komplikasi badai sitokin, iskemia mikrosirkulasi yang mengakibatkan gagal organ.⁷

Dalam penelitian untuk mengetahui besarnya hubungan hipertensi dengan kematian, perlu memperhatikan variabel lainnya yang merupakan variabel perancu yang dapat mengganggu hubungan komorbid hipertensi dengan kematian. Beberapa penelitian menunjukkan komorbid gagal ginjal, jantung, diabetes melitus, keganasan dan kelainan imun, gejala klinis sesak nafas, dan pneumonia, usia lanjut merupakan faktor risiko kematian COVID-19 sehingga dapat mengganggu besarnya hubungan komorbid hipertensi dengan kematian. Pada penderita komorbid, ada peningkatan ekspresi ACE2 dan gangguan ACE2, serta disregulasi sistem imun yang dapat mengakibatkan badai sitokin yang mengakibatkan gagal organ dan kematian.²¹⁻²⁴

Hasil analisis multivariat pada penelitian ini menunjukkan hubungan hipertensi dengan kematian COVID-19 dipengaruhi oleh komorbid gagal ginjal kronik, gejala klinis sesak nafas, dan pneumonia, lemas/ *malaise* dan kelompok usia. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menyebutkan komorbid gagal ginjal kronik, pneumonia, usia lanjut merupakan faktor risiko kematian COVID-19 sehingga mengganggu hubungan hipertensi dengan kematian.^{11,13,25-27}

Sedangkan perbedaan jenis kelamin tidak signifikan berpengaruh terhadap risiko kematian pada kasus COVID-19 dengan komorbid hipertensi. Hal ini sejalan dengan penelitian meta analisis yang dilakukan Whiteman mengenai hubungan hipertensi dan mortalitas COVID-19.²⁸

ACE2 mengatur tekanan darah, keseimbangan elektrolit dan sistem vaskular. SARSCoV-2 dapat meningkatkan angiotensin II pada jaringan alveolar yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular dan menimbulkan edema paru. Hal ini dapat menimbulkan gejala sesak dan pneumonia.^{29,30} Virus COVID-19 meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan nekrosis epitel pernafasan dan produksi mukus, yang dapat menyebabkan pneumonia dan sesak nafas sehingga mengakibatkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan meningkatkan risiko kematian.³⁰

Hipertensi dapat mengakibatkan gagal ginjal kronis yang dapat memperberat gejala COVID-19 dan meningkatkan risiko kematian.³¹ Prevalensi hipertensi meningkat dengan bertambahnya usia.³² Adanya inflamasi yang berlebihan dan menurunnya imunitas tubuh pada kasus dengan usia lanjut menyebabkan lebih rentan terinfeksi COVID-19 dan dapat mengalami badai sitokin yang dapat menyebabkan keparahan dengan waktu perawatan yang lebih lama, bahkan kematian.²⁹ Pada usia lanjut, terjadi penurunan respon imunitas tubuh, dan juga rentan mempunyai beberapa komorbid sehingga kasus COVID-19 yang berusia lanjut lebih berisiko menjadi parah. Komorbid hipertensi pada usia lanjut rentan dengan komplikasi yang dapat memperparah dan meningkatkan risiko kematian COVID-19.²⁹

Terdapat keterbatasan dalam penelitian ini, walaupun sudah memperhitungkan variabel perancu yang ada dari variabel yang termasuk ke dalam laporan COVID-19 dinkes provinsi DKI Jakarta, namun masih mungkin ada variabel perancu lain yang dapat berpengaruh terhadap hubungan hipertensi dengan kematian pada kasus COVID-19 yang tidak terdapat dalam variabel laporan COVID-19 provinsi DKI Jakarta atau data yang dilaporkan tidak lengkap sehingga banyak *missing data*, sehingga tidak dapat

dimasukkan ke dalam penelitian ini. Contoh data komorbid lainnya yang berpotensi berpengaruh terhadap hubungan antara hipertensi dengan kematian pada kasus COVID-19 diantaranya obesitas, kanker, HIV atau kelainan imun yang tidak masuk ke dalam analisis penelitian ini karena data yang tidak lengkap.^{18,33} Penelitian ini juga tidak memasukkan pengobatan yang diberikan termasuk obat hipertensi yang dikonsumsi, karena pada sistem pelaporan COVID-19 DKI Jakarta tidak mencakup detail pengobatan yang diberikan. Walaupun pengobatan antihipertensi belum jelas pengaruhnya terhadap risiko kematian COVID-19, pengobatan hipertensi berpotensi mempengaruhi hubungan antara hipertensi dengan kematian kasus COVID-19.³⁴

Pelaporan COVID-19 di DKI Jakarta dilaksanakan oleh petugas kesehatan di fasilitas kesehatan dan telah dilakukan sosialisasi sesuai pedoman COVID-19 mengenai definisi operasional kasus COVID-19 dan menggunakan format pelaporan standar, dilakukan verifikasi data kasus oleh petugas dan dilakukan *cleaning data*. Kasus COVID-19 yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah kasus COVID-19 yang terkonfirmasi laboratorium dengan menggunakan PCR, sesuai pedoman COVID-19, sehingga mengurangi kemungkinan bias nondifferensial pada konfirmasi kasus COVID-19. Namun bias nondifferensial bisa saja terjadi karena adanya kesalahan pengisian formulir oleh petugas kesehatan atau kesalahan informasi dari kasus pada saat anamnesis dalam pengisian data. Namun bias ini diperkecil dengan standard format formulir pengisian kasus dan petugas yang telah dilatih untuk deteksi kasus termasuk pengisian formulir dan anamnesis.^{15,35} Walaupun sudah dilakukan peningkatan pelacakan kontak dan monitoring kasus COVID-19 di DKI Jakarta, kemungkinan masih ada kasus COVID-19 yang tidak dilaporkan terutama kasus COVID-19 tanpa gejala yang mungkin tidak berobat ke fasilitas

kesehatan sehingga tidak tercantum dalam sistem laporan COVID-19 DKI Jakarta.

Kesimpulan

Risiko kematian COVID-19 dengan komorbid hipertensi 2,2 kali dibandingkan kasus COVID-19 tanpa komorbid hipertensi, setelah dikontrol dengan variabel perancu komorbid, yaitu gagal ginjal kronik, kelompok usia, gejala klinis sesak nafas, *malaise/lemas* dan pneumonia. Oleh karena itu, orang dengan komorbid hipertensi harus menjadi prioritas untuk mendapatkan perhatian khusus dalam pencegahan dan penatalaksanaan COVID-19 termasuk prioritas vaksinasi COVID-19 untuk menghindari keparahan yang dapat mengakibatkan kematian. Program pencegahan, deteksi dini, dan tatalaksana COVID-19 perlu mempertimbangkan perhatian khusus pada kelompok rentan termasuk penderita dengan komorbid hipertensi. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian untuk melihat hubungan kematian pada penderita COVID-19 yang menderita komorbid hipertensi dengan status vaksinasi COVID-19 maupun hubungan kematian pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi dengan status pemberian obat antihipertensi.

Daftar Pustaka

1. Global Preparedness Monitoring Board. Annual Report : A World in Disorder.; 2020. https://apps.who.int/gpmb/annual_report.html.
2. Peeri NC, Shrestha N, Rahman S, Tan Z, Bibi S, Baghbanzadeh M. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020. doi:10.1093/ije/dyaa033
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia Period of January to March 2020.
4. Kementerian Kesehatan RI. Kementerian Kesehatan. Situasi Terkini Perkembangan Novel Coronavirus (COVID-19) Data Dilaporkan Sampai 31 Januari 2021. Jakarta <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-01-februari-2021>.

5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Intra Action Review Report Indonesia.; 2020.
6. Alfhad H, Saftarina F, Kurniawan B. Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi.; 2020.
7. 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
8. Yang Q, Zhou Y, Wang X, et al. Effect of hypertension on outcomes of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China: a propensity score – matching analysis. 2020:1-9.
9. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044
10. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Heal*. 2020. doi:10.22146/jcoemph.57325
11. Rozaliyani A, Savitri AI, Setianingrum F, et al. Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* • 2020;52(3):246-254.
12. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2018. Kementeri Kesehatan RI. 2018.
13. 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. doi:10.1177/1470320320926899
14. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371
15. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pencegahan dan pengendalian COVID-19 revisi 5. 2020;4:1-214. doi:10.33654/math.v4i0.299
16. Kleinbaum D, Klein MG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text Third Edition.*; 2005.
17. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;2019(March). doi:10.20452/pamw.15272
18. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. 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. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.029
19. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020. doi:10.2337/dc20-0598
20. Alfhad H, Saftarina F, Kurniawan B, et al. Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi The Impact of SARS-Cov-2 infection on patients with hypertension. *Major J*. 2020;9(April):1-5.
21. Khan S, Jan H, Faisal et al. Association of COVID-19 and Cancer: Risk Statistics and Management of COVID-19 in Cancer Patients. *Int Cardiovasc Forum J*. 2020;20(August). doi:10.17987/icfj.v20i0.691
22. Li D, Chen Y, Liu H, et al. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):3-7. doi:10.1038/s41392-020-0163-5
23. Li J, Guo T, Dong D, et al. Defining heart disease risk for death in COVID-19 infection. *QJM An Int J Med*. 2020. doi:10.1093/qjmed/hcaa246
24. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(June). doi:10.7759/cureus.10114
25. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - West Pacific*. 2021;9:100108. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100108
26. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.25.20027664
27. 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
28. Elena Whiteman BSc MSc. The effects of hypertension as an existing comorbidity on mortality rate in patients with COVID-19 A systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2020;28(2):1-43.
29. Casucci G, Acanfora D, Incalzi RA. The Cross-Talk between Age, Hypertension and Inflammation in COVID-19 Patients: Therapeutic Targets. *Drugs and Aging*. 2020. doi:10.1007/s40266-020-00808-4
30. 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. doi:10.1038/s41440-020-0485-2
31. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021. doi:10.1093/ndt/gfaa314
 32. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020. doi:10.1007/s40520-020-01631-y
 33. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology.* 2020;6205:36-47. doi:10.1159/000512592
 34. Sara-Joan Pinto-Sietsma. Antihypertensive drugs in COVID-19 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-2448. doi:10.1056/nejmoa2008975
 35. Sheng TZ. *Principle of epidemiology.* 1998:151-152.