

## Gambaran Pasien *Stroke* Iskemik Akut dengan COVID-19 yang Masuk Ruang Perawatan Intensif

Anastasia T. Thambas,<sup>1</sup> Diana C. Lalenoh,<sup>2</sup> Barry I. Kambey<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

Email: tasyathambas@gmail.com

**Abstract:** Acute ischemic stroke (AIS) has been reported in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The cause of AIS in COVID-19 patients has not been fully understood, but COVID-19 is known to cause hypercoagulation characterized by increased d-dimer levels, and cytokine storms. Some AIS patients with COVID-19 require intensive care. This study was aimed to determine the description of AIS patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. This was a literature review study using three databases, as follows: Pubmed, ClinicalKey, and Science Direct. The keywords used were acute ischemic stroke AND COVID-19 AND intensive care unit. The results showed that after being selected based on inclusion and exclusion criteria, 10 literatures were obtained. There were 20 subjects and most were female (55%) and age group of 60-69 years old (35%). The most common cardiovascular risk factor was hypertension (80%, n=10). There were some increases in the levels of LDH, CRP, d-dimer, ferritin, and fibrinogen. On radiological examination performed, there were cases with bilateral pulmonary infiltrate (33%) and ground-glass opacities (67%) (n = 6). In conclusion, the characteristics of AIS patients with COVID-19 admitted to the intensive care room were mostly female, age group 60-69 years, had cardiovascular risk factors for hypertension, had elevated levels of LDH, CRP, d-dimer, ferritin, and fibrinogen, and had ground-glass opacity on radiological imaging.

**Keywords:** acute ischemic stroke, COVID-19, intensive care unit

**Abstrak:** *Stroke* iskemik akut telah dilaporkan pada pasien dengan *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). Penyebab *stroke* iskemik akut pada COVID-19 belum diketahui secara menyeluruh, tetapi COVID-19 dapat menyebabkan kejadian hiperkoagulasi ditandai dengan peningkatan kadar d-dimer serta menyebabkan badai sitokin. Beberapa pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 membutuhkan perawatan di ruang perawatan intensif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk di ruang perawatan intensif. Jenis penelitian ialah *literature review* dengan pencarian data menggunakan tiga *database* yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey* dan *Science Direct* dengan kata kunci *acute ischemic stroke AND COVID-19 AND intensive care unit*. Hasil penelitian mendapatkan 10 literatur dengan jumlah subyek penelitian sebanyak 20 orang, jenis kelamin terbanyak ialah perempuan (55%) dengan kelompok usia terbanyak ialah 60-69 tahun (35%). Faktor risiko kardiovaskular yang paling banyak dimiliki subyek penelitian ialah hipertensi (80%, n=10). Terdapat peningkatan kadar LDH, CRP, d-dimer, ferritin, dan fibrinogen. Pada pemeriksaan radiologi ditemukan bilateral *pulmonary infiltrate* (33%) dan *ground-glass opacity* (67%) (n=6). Simpulan penelitian ini ialah karakteristik pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk ruang perawatan intensif paling banyak ialah perempuan, usia 60-69 tahun, memiliki faktor risiko kardiovaskular hipertensi, mengalami peningkatan kadar LDH, CRP, d-dimer, ferritin, fibrinogen, dan ditemukan *ground-glass opacity* pada gambaran radiologi.

**Kata kunci:** *Stroke* iskemik akut, COVID-19, ruang perawatan intensif

## PENDAHULUAN

Sejak pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, penyakit *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) terus menyebar ke hampir seluruh dunia dalam waktu singkat. *World Health Organization* (WHO) telah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi dan melaporkan lebih dari 30 juta kasus konfirmasi positif COVID-19 di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Data terakhir dari WHO pada tanggal 5 Oktober tahun 2020 dilaporkan sebanyak 35,1 juta kasus positif COVID-19 di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 1 juta kasus. Di Asia Tenggara, Filipina menempati urutan pertama negara dengan kasus konfirmasi COVID-19 terbanyak yaitu 314 ribu kasus dan 5 ribu kasus kematian. Indonesia menempati urutan ke dua dengan jumlah kasus COVID-19 sebanyak 307 ribu kasus dengan jumlah kematian 11,2 ribu kasus. Sulawesi Utara menyumbang 4,329 kasus positif COVID-19 dan 171 kasus di antaranya ialah kasus kematian.<sup>1,2</sup>

Virus penyebab infeksi COVID-19 yang menyebar sangat pesat dalam waktu singkat ini ialah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Masa inkubasi virus SARS-CoV-2 ialah 1-14 hari dengan rerata 5-6 hari setelah terinfeksi. Tanda dan gejala umum dari COVID-19 yaitu demam ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), batuk kering, sesak napas, dan kelelahan.<sup>3</sup>

Selain dari tanda dan gejala umum COVID-19, pada kasus COVID-19 yang lebih berat dilaporkan memiliki manifestasi neurologik. Kasus berat COVID-19 dengan faktor risiko kardiovaskular memiliki kecenderungan untuk penyakit serebrovaskular.<sup>4</sup> Beberapa penelitian terbaru menunjukkan peningkatan kadar D-dimer pada infeksi SARS-CoV-2 yang berat; hal ini diduga menjadi penyebab terjadinya penyakit serebrovaskular seperti *stroke* iskemik akut pada pasien COVID-19.<sup>4,5</sup> SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan badai sitokin karena peningkatan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2) sehingga terjadi hiperkoagulasi dan pening-

katan kejadian trombosis vaskuler pada pasien dengan COVID-19.<sup>6</sup> Sekitar 6% pasien yang masuk rumah sakit dengan diagnosis COVID-19 menderita *stroke*; 80% di antaranya ialah *stroke* iskemik akut.<sup>4</sup>

Pada penelitian retrospektif observasional terhadap 214 pasien konfirmasi positif COVID-19 di Wuhan, sebanyak 5,7% pasien kasus berat COVID-19 menderita *stroke* iskemik akut (n=88).<sup>4</sup> Penelitian retrospektif *case-control* di New York menunjukkan kasus *stroke* iskemik akut dengan hasil tes *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) positif COVID-19 sebanyak 46,3% (n=41).<sup>7</sup> Dua dari empat pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 membutuhkan perawatan di ruang perawatan intensif IV (ICU).<sup>8</sup> Penelitian retrospektif kohort di Milan mencatat sebanyak 33,3% pasien *stroke* iskemik dengan COVID-19 masuk di ruang ICU.<sup>9</sup>

Mengingat pentingnya profil pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ICU penting untuk penatalaksanaan pasien maka penulis terdorong untuk melakukan kajian ilmiah mengenai gambaran pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk di ruang perawatan intensif.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk *literature review* dengan melakukan pencarian data menggunakan tiga database dengan kriteria yang ditentukan yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey* dan *Science Direct*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu *acute ischemic stroke AND COVID-19 AND intensive care unit*.

## HASIL PENELITIAN

Setelah melalui tahap seleksi *literature*, didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dengan total jumlah subyek penelitian dari 10 literatur tersebut ialah sebanyak 20 pasien.

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik menurut demografi dari pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk ruang ICU. Jenis kelamin yang terbanyak ialah perempuan, yaitu sebanyak

11 orang (55%). Kelompok usia subyek penelitian terbanyak ialah 60-69 tahun, yaitu sebanyak tujuh orang (35%).<sup>8,9,11-18</sup>

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian menurut demografi.<sup>8,9,11-18</sup>

Data subyek	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	9	45
Perempuan	11	55
Usia		
30-39 tahun	1	5
40-49 tahun	3	15
50-59 tahun	5	25
60-69 tahun	7	35
70-79 tahun	2	10
≥ 80 tahun	2	10

Tabel 2 memperlihatkan data keseluruhan dari karakteristik subyek penelitian menurut faktor risiko kardiovaskular yang terbagi atas hipertensi (80%), diabetes melitus (50%), obesitas (10%), dislipidemia (10%), atrial fibrilasi (10%), penyakit kardiovaskular (30%), dan perokok (20%).<sup>11-13, 15-19</sup>

**Tabel 2.** Karakteristik subyek penelitian menurut faktor risiko.<sup>8,11,12,14-18</sup>

Faktor risiko	N = 10	%
Hipertensi	8	80
Diabetes melitus	5	50
Obesitas	1	10
Dislipidemia	1	10
Atrial fibrilasi	1	10
Penyakit Kardiovaskular	3	30
Perokok	2	20

Tabel 3 memperlihatkan dari 10 literatur yang diteliti, masing-masing menyajikan hasil pemeriksaan laboratorium yang dilakukan pada subyek penelitian. Hasil pemeriksaan laboratorium terbagi atas pemeriksaan hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit, laktat dehidrogenase (LDH), *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen, d-dimer, dan ferritinin.

Pada semua subyek penelitian yang dilakukan pemeriksaan kadar LDH dan CRP terlihat peningkatan pada kadar LDH dan CRP. Hasil pemeriksaan kadar d-dimer menunjukkan peningkatan pada 82% subyek penelitian (n=17). Kadar ferritinin juga meningkat pada 77% subyek penelitian (n=13).<sup>9-18</sup>

Tabel 4 memperlihatkan gambaran pemeriksaan radiologi dada menggunakan X-ray dan *computed tomography scan* (CT Scan). Pada dua subyek penelitian dilakukan pemeriksaan X-ray yang menunjukkan adanya bilateral *pulmonary* infiltrat (33%). Sebanyak 4 subyek penelitian menunjukkan *ground-glass opacity* (GGO) pada hasil pemeriksaan CT scan dada (67%).<sup>13,14,17,18</sup>

**Tabel 3.** Karakteristik subyek penelitian menurut gambaran laboratorium.<sup>8,9,11-18</sup>

Hasil pemeriksaan laboratorium	N	%
Hemoglobin		
Normal	2	40
Anemia	3	60
Leukosit		
Normal	6	75
Leukositosis	2	25
Neutrofil		
Normal	4	57
Neutrofilia	3	43
Limfosit		
Normal	10	71
Limfopenia	4	29
LDH		
Meningkat	7	100
CRP		
Meningkat	7	100
Fibrinogen		
Normal	1	17
Meningkat	5	83
D-dimer		
Normal	3	18
Meningkat	14	82
Ferritinin		
Normal	3	23
Meningkat	10	77

**Tabel 4.** Karakteristik subyek penelitian menurut gambaran radiologik (dada).<sup>12,13,16,17</sup>

Gambaran radiologik	N = 6	%
X-Ray		
<i>Bilateral pulmonary infiltrate</i>	2	33
CT Scan		
GGO	4	67
Konsolidasi	2	33
Efusi pleura	1	17

## BAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan jenis kelamin perempuan lebih banyak membutuhkan perawatan di ruang ICU pada pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 (55%) dibandingkan jenis kelamin laki-laki (45%). Untuk kelompok usia, posisi pertama yang paling banyak membutuhkan perawatan di ruang ICU ialah kelompok usia 60-69 tahun (35%), diikuti oleh kelompok usia 50-59 tahun (25%), kelompok usia 40-49 tahun (15%), kelompok usia 70-79 tahun (10%) dan  $\geq 80$  tahun (10%), serta kelompok usia 30-39 tahun (5%) (Tabel 1).

Usia  $>55$  tahun merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *stroke* iskemik akut dan kelompok usia  $>65$  tahun rentan terpapar virus SARS-CoV-2 serta memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi. Kelompok usia ini juga memiliki tingkat *severity* dari COVID-19 berat yang menyebabkan banyak pasien pada kelompok usia ini membutuhkan bantuan ventilator mekanik dan masuk ke ruang ICU.<sup>19,20</sup>

Terdapat berbagai faktor risiko pada subyek penelitian sampai terjadinya onset *stroke* iskemik akut pada pasien COVID-19. Data subyek penelitian dengan faktor risiko jika menggunakan klasifikasi *International Classification of Disease* (ICD) 10 menunjukkan bahwa penyakit sirkulasi ialah faktor risiko yang paling mendominasi dengan hipertensi (80%), atrial fibrilasi (10%), dan penyakit kardiovaskular lainnya (30%) (Tabel 2). Roncon et al<sup>21</sup> menyatakan bahwa hipertensi meningkatkan risiko masuk ICU pada pasien COVID-19 ( $p < 0,0001$ ).

Penyakit endokrin, nutrisi, dan metabolik juga merupakan faktor risiko yang

banyak ditemukan pada subyek penelitian yaitu diabetes melitus (50%), obesitas (10%), dan dislipidemia (10%) (Tabel 2). Diabetes melitus ialah salah satu komorbid paling serius terkait keparahan dari SARS-CoV-2. Diabetes dikaitkan dengan *early outcome* yang buruk pada pasien COVID-19 yang masuk rumah sakit.<sup>22</sup> Menurut penelitian oleh Seigle et al,<sup>23</sup> dari 450 pasien COVID-19 sebanyak 178 pasien menderita diabetes dan persentase pasien COVID-19 yang masuk ICU lebih tinggi pada pasien dengan diabetes dibandingkan pasien yang tidak menyandang diabetes, yaitu 42.1% banding 29.8% ( $p=0,007$ ).

Hasil-hasil pemeriksaan laboratorium abnormal yang mendominasi di antaranya ialah anemia (60%), peningkatan kadar LDH (100%), peningkatan kadar CRP (100%), peningkatan kadar fibrinogen (83%), peningkatan kadar d-dimer (82%), dan peningkatan kadar ferritinin (77%) (Tabel 3).

Studi terbaru dari Mehta et al<sup>6</sup> dan Tay et al<sup>24</sup> menyatakan adanya hubungan infeksi pada pasien SARS-CoV-2 dengan hiperinflamasi termasuk kejadian badai sitokin dan keadaan hiperkoagulabilitas. Dari hasil analisis oleh Valencia-Enciso et al,<sup>25</sup> aktivasi berlebihan dari kedua keadaan tersebut terbukti dengan meningkatnya kadar d-dimer, fibrinogen, CRP, ferritinin, dan LDH. Namun demikian, data dari literatur yang dikaji belum dapat disimpulkan secara bermakna oleh karena kurangnya sampel penelitian serta tidak dilakukan uji statistik.

Temuan gambaran radiologik dada pada pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk ruang ICU bervariasi. Pada hasil X-ray terlihat bercak di pinggir paru yang kemudian berkembang menjadi *bilateral pulmonary infiltrate* (33%). Pada CT scan terlihat GGO (67%), konsolidasi paru (33%), dan ada juga efusi pleura (17%).<sup>12,13,16,17</sup>

## SIMPULAN

Karakteristik pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang masuk ruang perawatan intensif paling banyak ialah jenis kelamin perempuan, kelompok usia 60-69 tahun, memiliki faktor risiko kardiovaskular

hipertensi, mengalami peningkatan kadar LDH, CRP, d-dimer, ferritinin, fibrinogen, dan ditemukan GGO pada gambaran radiologik.

Penelitian lanjut dan mendalam yang spesifik tentang pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ruang ICU dapat dilakukan untuk mengetahui karakteristik yang lebih lengkap dari pasien dengan kondisi tersebut.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Situasi Terkini Perkembangan Corona-virus Disease (COVID-19) 22 September 2020 Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/info-coronavirus/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-23-september-2020/#.X3vEx2gzZPY>
3. WHO China Joint Mission on COVID-19 Final Report [Internet]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
5. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22.
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
7. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *American Journal of Neuroradiology.* 2020;41. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr>. A6650
8. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, et al. Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: a causal or incidental association? *Neurología (English ed).* 2020;35(5):295-302.
9. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
10. Dafer RM, Osteraas ND, Biller J. Acute stroke care in the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(7):104881.
11. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):889-91.
12. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Zarvani A, Cheraghmakani H, Baghbanian SM. Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *Int J Neurosci.* 2020:1-5. Doi:10.1080/00207454.2020.1782902
13. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104-20.
14. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and stroke: incidence and etiological description in a high-volume center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(11):1-8.
15. Co COC, Yu JRT, Laxamana LC, David-Ona DIA. Intravenous thrombolysis for stroke in a COVID-19 positive filipino patient, a case report. *J Clin Neurosci.* 2020;77:234-6.
16. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, Serena D'agostini, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020;267(8):2185-2192.
17. Kisabay AK, Çetin G, Batum M. The acute ischemic stroke induced by Covid-19 disease - a case report. *Integr J Med Sci.* 2020;7.

18. Mahboob S, Boppana SH, Rose NB, Beutler BD, Tabaac BJ. Large vessel stroke and COVID-19: Case report and literature review. *eNeurologicalSci*. 2020;20:100250.
19. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham study. *Stroke*. 2006;37(2):345-50.
20. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2020;69(12):343-6.
21. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):e254-5.
22. Certain medical conditions and risk for severe COVID-19 illness. CDC [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
23. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, Bunda B, Foulkes AS, Bassett I V, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with covid-19. *Diab Care*. 2020;43(12):2938-44.
24. Zirui Tay M, Meng Poh C, Ramp L, MacAry PA, P Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
25. Valencia-Enciso N, Ortiz-Pereira M, Zafra-Sierra MP, Espinel-Gómez L, Bayona H. Time of stroke onset in coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105325.