

KORELASI FAKTOR RESIKO STROKE TERHADAP PENDERITA CORONA VIRUS DISEASE-2019 DI RUMAH SAKIT RST DOMPET DHUAFA BOGOR

Gde Bagus Putra Sanjaya¹ Herviana Rika Reza²

Departemen Neurologi Rumah Sakit Rumah Sehat Terpadu Dompot Dhuafa Bogor

putrasanjaya0708@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Stroke menduduki tempat kedua sebagai penyakit tidak menular (PTM) yang menyebabkan 11,6% dari total kematian di dunia pada tahun 2019⁹ kasus stroke semenjak adanya pandemi COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) mengalami peningkatan akibat kekhawatiran terinfeksi COVID-19 saat mengakses fasilitas kesehatan, baik itu kasus stroke non-hemoragik (SNH) dan stroke hemoragik (SH). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi factor resiko stroke terhadap penderita CORONA VIRUS DISEASE-2019. Metode: penelitian ini menggunakan metode cross sectional dari data populasi pasien COVID-19 dengan diagnosis juga SNH dan SH periode Januari 2020 – Maret 2022. Hasil penelitian: hasil analisis uji fisher menunjukkan secara statistik bahwa bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara dislipidemia dan c-reaktif protein dengan kejadian stroke pada penderita COVID-19 yang sedang dirawat di bangsal dengan nilai p value = 0,04 (p < 0,05). Kesimpulan: Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya stroke, baik itu SNH atau SH. Timbulnya stroke ini dipicu adanya hiperkoagulasi dan hiperinflamasi yang terjadi selama infeksi COVID-19 yang banyak menyerang kelompok lanjut usia dan kriteria COVID-19 derajat berat.

Kata kunci: Covid-19, stroke iskemik, stroke hemoragik

ABSTRACT

Background: Stroke occupies the second place as a non-communicable disease (NCD) which causes 11.6% of the total deaths in the world in 2019 stroke cases since the COVID-19 pandemic (*Corona Virus Disease-2019*) have increased due to concerns about being infected with COVID-19. 19 when accessing health facilities, both cases of non-hemorrhagic stroke (SNH) and hemorrhagic stroke (SH). The purpose of this study was to determine the correlation of stroke risk factors for patients with CORONA VIRUS DISEASE-2019. Methods: This study uses a cross sectional method from population data of COVID-19 patients with a diagnosis of SNH and SH for the period January 2020 – March 2022. Results: the results of the Fisher test analysis show statistically that there is a significant relationship between dyslipidemia and c-reactivity. protein with the incidence of stroke in patients with COVID-19 who are being treated in the ward with a p value = 0.04 (p < 0.05). Conclusion: COVID-19 infection can cause stroke, be it SNH or SH. The occurrence of this stroke was triggered by hypercoagulation and hyperinflammation that occurred during COVID-19 infection, which mostly affects the elderly group and the criteria for severe COVID-19.

Keywords: Covid-19, ischemic stroke, hemorrhagic stroke

PENDAHULUAN

Stroke menduduki tempat kedua sebagai penyakit tidak menular (PTM) yang menyebabkan 11,6% dari total kematian di dunia pada tahun 2019⁹ kasus stroke semenjak adanya pandemi COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) mengalami peningkatan akibat kekhawatiran terinfeksi COVID-19 saat mengakses fasilitas kesehatan, baik itu kasus stroke non-hemoragik (SNH) dan stroke hemoragik (SH). Tahun 2021, mendapatkan dalam meta analisisnya insidensi penderita stroke selama pandemi COVID-19 sebesar 0,4%-8,1% dengan kelompok wanita sebesar 62,4% dengan rentang usia terbanyak 61-68 tahun serta faktor risiko yang berperan adalah hipertensi OR 7,35 (IK95%: 1,94–27,87).

¹⁴ Penderita COVID-19 dapat mengidap stroke melalui mekanisme fase hiperinflamasi yang terjadi ketika terinfeksi COVID-19, ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer, selanjutnya mengakibatkan *microinjury* pada mikrovaskular yang nantinya akan melepaskan mediator pro-inflamasi lalu berlanjut menginisiasi terbentuknya aterosklerosis, rupturnya plak yang telah terbentuk, dan thrombosis.¹⁶

Kasus stroke dengan penderita COVID-19 sudah ditemukan di Indonesia seperti yang dilaporkan oleh Sanyasi dkk, tahun 2020, mendapatkan pria berusia 42 tahun dengan kelemahan di lengan kanan dan wajah *perot* pada sisi kanan, batuk, dan sesak nafas, dimana pasien juga memiliki faktor risiko berupa diabetes melitus tipe

II.¹⁵ Pasien yang telah dinyatakan sembuh COVID-19 dengan usia >50 tahun tanpa gejala pernafasan memiliki potensi untuk menderita SNH dua bulan kemudian.¹⁹ Berdasarkan data dan fakta diatas, pentingnya untuk lebih lanjut menganalisis hubungan antara SNH dan SH pada penderita COVID-19.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan mengambil data sekunder dari populasi pasien COVID-19 dengan diagnosis juga SNH dan SH periode Januari 2020 – Maret 2022 dan didapatkan sebanyak 49 pasien. Sampel diambil dengan menggunakan metode *total sampling* yang diperoleh dari periode data rekam medis yang telah peneliti tetapkan. Kemudian data-data penelitian didistribusikan sebagai jenis kelamin, usia, hasil pengukuran tekanan darah, riwayat diabetes melitus, riwayat stroke, riwayat merokok, hasil laboratorium darah (D-dimer, CRP kualitatif, LDH), dan derajat tingkat keparahan COVID-19. Selanjutnya, hasil data penelitian diolah menggunakan uji *Fischer Exact* dan hasilnya disajikan ke dalam bentuk tabel.

HASIL

Didapatkan data sebanyak 49 pasien kemudian dilakukan penilaian dan analisis. Semua pasien memiliki gejala respirasi (seperti batuk dan sesak ringan) dan telah dilakukan konfirmasi melalui *real time- polymerase chain reaction* (RT-PCR) dan swab orofaringeal yang positif terhadap COVID-19. Pengukuran tekanan darah, D-dimer, dan laju filtrasi glomerulus didapatkan saat perawatan pasien di bangsal. Penetapan pasien sebagai hipertensi didasarkan pada kriteria *Joint National Committee* (JNC) VIII.¹¹ Hiperkoagulasi pada penelitian ini menggunakan acuan nilai D-Dimer sebesar > 1,0 µl/mL.²¹ Derajat COVID-19 yang ditetapkan dalam penelitian mengacu kepada Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 yang dikeluarkan oleh lima kolegium dokter spesialis di Indonesia.¹⁰

Tabel 1 Karakteristik jenis kelamin, kelompok usia, dan kriteria COVID-19

Jenis Kelamin	SNH(%)	SH (%)
Laki-laki	15 (30,6)	3 (6,1)
Perempuan	27 (55,1)	4 (8,1)
Usia		
≤ 50	3 (6,1)	0
51-60	9 (18,4)	4 (8,1)
61-70	22 (44,9)	2 (4,0)
>70	8 (16,3)	1 (2,0)
Kriteria Covid-19		
Ringan	13 (26,5)	0
Sedang	10 (20,4)	0
Berat	14 (28,6)	4 (8,1)
Meninggal	(10,2)	3 (6,1)
Total	42 (45,7)	7 (14,3)

Total 49 pasien stroke non-hemoragik (SNH) yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan jenis kelamin perempuan berjumlah 27 orang (64,2%) dan laki-laki berjumlah 15 orang (35,7%) dan stroke hemoragik (SH) yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan jenis kelamin perempuan berjumlah 4 dan laki-laki berjumlah 3. Usia 61-70 tahun berjumlah 22 orang. Kriteria COVID-19 berat pada stroke non hemoragik sebanyak 14 orang.

Tabel 2 Karakteristik pengukuran tekanan darah, d-dimer, LDH, C-reaktif protein

	Rasio	Min	Max
Sistolik	162	110	200
Diastolik	84	60	110
D-dimer	8,6	0,2	12,5
LDH	176	80	200
C-reaktif protein	5	0,5	6

Rasio yang dapat ditemui dari pasien meliputi tekanan darah sebesar 162/84 mmHg, D-dimer sebesar 8,6 µl/ mL, LDH sebesar 176, C-Reaktif Protein sebesar 5. Data pada **Tabel II** diambil melalui rekam medis dan riwayat penyakit pasien.

Tabel 3 Hubungan factor resiko stroke dengan Covid-19

Faktor Risiko	SNH	SH	Total	p-value (Fisher exact test)
Hipertensi	36	5	41	1,000
Normal	6	2	8	
Diabetes Melitus	20	3	23	0,559
Normal	22	4	26	
D-dimer	37	2	39	0,675
Hiperkoagulasi				
Normal	5	5	10	
Dislipidemia	30	2	32	0,04
Normal	2	5	7	
C-reaktif protein	30	1	31	0,04
Normal	4	4	8	

Berdasarkan hasil tabel 3 di atas, hasil analisis uji fisher menunjukkan secara statistik bahwa bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara dislipidemia dan c-reaktif protein dengan kejadian stroke pada penderita COVID-19 yang sedang dirawat di bangsal dengan nilai p value = 0.04 (p <0,05); sedangkan pada faktor risiko lainnya tidak terdapat adanya hubungan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, penderita COVID-19 yang mengalami SNH lebih besar dibandingkan SH. Hasil ini sesuai dengan meta-analisis yang telah dilakukan oleh Nannoni S, *et al* Perbedaan pada kelompok pria dan wanita tidak begitu signifikan pada penelitian ini.¹⁴ SNH pada penderita COVID-19 diduga terjadi akibat adanya proses hiperkoagulasi yang terjadi akibat inflamasi sistemik, kerusakan endotel vaskular, hingga disfungsi jantung. Trombosis yang menjadi emboli di pembuluh darah otak juga turut berperan dalam terjadinya SNH melalui mekanisme fibrinolitik *shutdown* dan antibody fosfolipid.^{8, 20} COVID-19 juga menyebabkan pergeseran sistem imun dari limfositosis hemofagositik sekunder menjadi pertahanan *natural killer* (NK) dan makrofag yang bersirkulasi menjadi meningkat (disebut juga sindrom aktivasi makrofag), dan peningkatan neutrofil; melalui ini menciptakan badai sitokin pada serebrovaskular yang dapat deteksi melalui *neutrophil to lymphocyte ratio*.¹⁸ Karakteristik hasil penilaian tekanan darah dan laboratorium pada penelitian ini menarik untuk ditelusuri. Penelitian ini mengungkap tekanan darah yang diderita pasien sebesar 162/84 mmHg dengan kelompok SNH yang terbanyak. Penderita COVID-19 yang mengalami hipertensi disebabkan sebagai respon secara independen erhadap inflamasi yang terjadi serta mekanisme yang mungkin terjadi melalui pengikatan *spike* protein dari *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ke reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang terdapat pada vaskular sehingga menghambat degradasi angiotensin II yang menyebabkan peningkatan tekanan darah dan menstimulasi sistem *Nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) yang menimbulkan vasokonstriksi sehingga tekanan darah meningkat.^{3,9} Nilai D-dimer pada penelitian ini sebesar 8,6 µl/ mL. Ketidakseimbangan antara reseptor ACE2 dan angiotensin II (AT-II) yang mengarah ke peningkatan faktor jaringan trombosit atau faktor XI dalam trombosit dan makrofag, dan interaksi lebih lanjut dengan faktor VII untuk mengaktifkan sistem koagulasi ekstrinsik serta endoteliopati terkait SARS-CoV2 menghasilkan penekanan *nitric oxide synthase* (NOS), yang mengakibatkan defisiensi nitrit oksida.^{2, 7} menyatakan bahwa CRP akan meningkat dalam waktu 6-10 jam dari paparan kejadian kerusakan jaringan yang umumnya terjadi sebagai akibat respons inflamasi. Selain itu, CRP membantu aktivasi komplemen dan meningkatkan fagositosis sehingga membantu pembersihan mikro Organisme pathogen dari tubuh. Dislipidemia sudah lama diketahui sebagai faktor risiko stroke melalui mekanisme terbentuknya aterosklerosis pada serebrovaskular.¹² Dislipidemia ditandai dengan peningkatan low-density lipoproteins (LDL) dan penurunan high-density lipoproteins (HDL), keadaan ini menyebabkan abnormalitas pada white matter pada serebrum dan serebellum.⁹ Apolipoprotein-E diduga menyebabkan dislipidemia yang juga menginduksi disintegritas dari blood brain barrier yang menimbulkan

edema otak selanjutnya mengakibatkan iskemik otak melalui peroksidasi lipid di dalam darah.¹²

SIMPULAN

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya stroke, baik itu SNH atau SH. Timbulnya stroke ini dipicu adanya hiperkoagulasi dan hiperinflamasi yang terjadi selama infeksi COVID-19 yang banyak menyerang kelompok lanjut usia dan kriteria COVID-19 derajat berat. Faktor risiko yang telah dimiliki oleh pasien juga berperan dalam progresivitas stroke namun tidak dapat dikesampingkan bahwa terjadi bias akibat keadaan lain yang juga secara bersamaan terjadi seperti sepsis, ARDS, hingga kegagalan multi organ. Pentingnya untuk tetap melakukan re-evaluasi setelah infeksi COVID-19 untuk memantau terjadinya stroke pada pasien dikemudian hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agbuduwe, Charles, & Basu, Supratik. (2020). Haematological manifestations of COVID-19: from cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*, 105(5), 540–546.
2. Bautista-Vargas, Mario, Bonilla-Abadía, Fabio, & Cañas, Carlos A. (2020). Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(3), 479–483.
3. Chen, Ganxiao, Li, Xun, Gong, Zuojiang, Xia, Hao, Wang, Yao, Wang, Xuefen, Huang, Yan, Barajas-Martinez, Hector, & Hu, Dan. (2021). Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*, 16(4), e0250815.
4. Chen, Rong, Ovbiagele, Bruce, & Feng, Wuwei. (2016). Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), 380–386.
5. Choi, Geun Joo, Kim, Hyun Min, & Kang, Hyun. (2020). The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 9(3), 435.
6. Cohen, Jessica I., Cazettes, Fanny, & Convit, Antonio. (2011). Abnormal cholesterol is associated with prefrontal white matter abnormalities among obese adults: a diffusion tensor imaging study. *The Neuroradiology Journal*, 24(6), 854–861.
7. DiNicolantonio, James J., & McCarty, Mark. (2020). Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart*, 7(1), e001337.
8. Elfasi, Aisha, Echevarria, Franklin D., Rodriguez, Robert, Casul, Yoram A. Roman, Khanna, Anna Yuzefovich, Mankowski, Robert T., & Simpkins, Alexis N. (2021). Impact of

- COVID-19 on Future Ischemic Stroke Incidence. *Eneurologicalsci*, 22,100325.
9. Feigin, Valery L., Stark, Benjamin A., Johnson, Catherine Owens, Roth, Gregory A., Bisignano, Catherine, Abady, Gdiom Gebreheat, Abbasifard, Mitra, Abbasi-Kangevari, Mohsen, Abd-Allah, Foad, & Abedi, Vida. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820.
 10. Huang, Chaolin, Huang, Lixue, Wang, Yeming, Li, Xia, Ren, Lili, Gu, Xiaoying, Kang, Liang, Guo, Li, Liu, Min, & Zhou, Xing. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232.
 11. Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru, Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular, Anestesiologi, Perhimpunan Dokter, Indonesia, Terapi Intensif, & Indonesia, Ikatan Dokter Anak. (2020). Pedoman Tatalaksana COVID-19. *PDPI*, 3, 5–7.
 12. Kovell, Lara C., Ahmed, Haitham M., Misra, Satish, Whelton, Seamus P., Prokopowicz, Greg P., Blumenthal, Roger S., & McEvoy, John W. (2015). US hypertension management guidelines: a review of the recent past and recommendations for the future. *Journal of the American Heart Association*, 4(12), e002315.
 13. Menet, Romain, Bernard, Maxime, & ElAli, Ayman. (2018). Hyperlipidemia in stroke pathobiology and therapy: Insights and perspectives. *Frontiers in Physiology*, 9, 488.
 14. Mohamed, Sherif, Abd El-Mohsen, Seham, El-Hassan, Osama Abo, AbdElHaffez, Azza, & Abd El-Aziz, Nashwa. (2020). Incidence and pathophysiologic mechanisms of stroke in the COVID-19 pandemic: the dilemma. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 14(1), 1–3.
 15. Nannoni, Stefania, de Groot, Rosa, Bell, Steven, & Markus, Hugh S. (2021). Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, 16(2), 137–149.
 16. Sanyasi, Rosa De Lima Renita, & Pramudita, Esdras Ardi. (2020). Ischemic stroke in coronavirus disease 19 (COVID-19) positive patient: a case report. *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 52(3).
 17. Spence, J. David, De Freitas, Gabriel R., Pettigrew, L. Creed, Ay, Hakan, Liebeskind, David S., Kase, Carlos S., Del Brutto, Oscar H., Hankey, Graeme J., & Venketasubramanian, Narayanaswamy. (2020). Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovascular Diseases*, 49(4), 451–458.
 18. Tiwari, Ambooj, Berekashvili, Ketevan, Vulkanov, Volodomyr, Agarwal, Shashank, Khaneja, Amit, Turkel-Parella, David, Liff, Jeremy, Farkas, Jeffrey, Nandakumar, Thambirajah, & Zhou, Ting. (2020). Etiologic subtypes of ischemic stroke in SARS-CoV-2 patients in a cohort of New York City hospitals. *Frontiers in Neurology*, 1004.
 19. Tu, Tian Ming, Seet, Christopher Ying Hao, Koh, Jasmine Shimin, Tham, Carol Huilian, Chiew, Hui Jin, De Leon, Jasmyn Angon, Chua, Christopher Yuan Kit, Hui, Andrew Che Fai, Tan, Shaun Shi Yan, & Vasoo, Shawn Sushilan. (2021). Acute ischemic stroke during the convalescent phase of asymptomatic COVID- 2019 infection in men. *JAMA Network Open*, 4(4), e217498–e217498.
 20. Wijeratne, Tissa, Gillard Crewther, Sheila, Sales, Carmela, & Karimi, Leila. (2021). COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception—A systematic review. *Frontiers in Neurology*, 11, 1759.
 21. Zhou, Fei, Yu, Ting, Du, Ronghui, Fan, Guohui, Liu, Ying, Liu, Zhibo, Xiang, Jie, Wang, Yeming, Song, Bin, & Gu, Xiaoying. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–106



