



Review Article

Penyakit Stroke dan Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan Literatur

Aditya Kurnianto¹, Dodik Tugasworo¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹,
Rahmi Ardhini¹, Fatiha Sri Utami Tamad², Locoporta Agung², Jethro Budiman²

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.458>

Diajukan: 29 Juni 2020
Diterima: 20 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Program Studi Ilmu Penyakit Saraf,
Fakultas Ilmu Kedokteran,
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:
Aditya Kurnianto
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
adityakurnianto2020@gmail.com

Latar belakang : *Corona virus disease 2019* (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 awalnya diketahui menyerang saluran pernapasan, namun sekarang ini manifestasi klinisnya beragam termasuk manifestasi kelainan saraf/neurologis. Kelainan neurologis yang perlu mendapat perhatian khusus karena morbiditas dan mortalitasnya yang dapat ditekan bila ditangani secara tepat waktu adalah kasus penyakit serebrovaskular/stroke. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan infeksi COVID-19 dan stroke.

Metode : Review literatur

Pembahasan : Stroke pada COVID-19 berhubungan dengan koagulopati, antibodi antifosfolipid, dan vaskulitis. Manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, dan penanganan pada kasus stroke dengan COVID-19 butuh mendapat perhatian khusus. Penanganan pada stroke dengan COVID-19 difokuskan kepada keselamatan pasien dan keamanan tenaga kesehatan.

Simpulan : Vasokonstriksi serebral, peradangan saraf, stres oksidatif, dan trombogenesis dapat berkontribusi terhadap patofisiologi stroke selama infeksi COVID-19. Protokol perawatan di rumah sakit harus dimodifikasi untuk memberikan perawatan individual yang lebih baik untuk pasien stroke disertai COVID-19 dan keamanan bagi tenaga kesehatan.

Kata kunci : COVID-19, neurologi, stroke

Stroke and corona virus disease 2019 (COVID-19): A literature review

Abstract

Background : Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by severe acute respiratory virus coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 was originally attack respiratory tract, but now the clinical manifestations are varies, including neurological disorders. Neurological disorders that need special attention because of the morbidity and mortality can be reduced if treated in golden period is cerebrovascular disease/stroke. The aim of this literature review is to analyse theoretically based on literature about the relationship of COVID-19 and stroke.

Methods : Review of the literature

Discussion : Stroke in COVID-19 is associated with coagulopathy, anti phospholipid antibody, and vasculitis. Clinical manifestation, examination, and treatment of stroke with COVID-19 need special attention. Treatment of stroke with COVID-19 is focused on the patient health and safety of health workers.

Conclusion : Cerebral vasoconstriction neuroinflammation, oxidative stress, and trombogenesis contribute to the patophysiology of stroke in COVID-19. Healthcare protocol must be modified to provide better care and treatment for stroke patients with COVID-19, and the safety of health workers.

Keywords : COVID-19, neurology, stroke

PENDAHULUAN

Corona virus disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹⁻⁴ Kasus pertama COVID-19 terjadi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, China dengan sumber penularan yang dikaitkan dengan pasar ikan dan beberapa hewan liar (burung, ular, dan kelelawar) di daerah tersebut.^{1,5,6} Virus SARS-CoV-2 juga diketahui dapat menyebar melalui kontak langsung (*droplet* dan transmisi antar manusia) dan kontak tidak langsung (*airborne/udara* dan barang yang terkontaminasi virus).² Virus SARS-CoV-2 telah menyebar luas di lebih dari 250 negara, hingga pada 12 Maret 2020 COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi global oleh World Health Organization (WHO) dengan tingkat kematian di dunia sebanyak 5,28%.⁷⁻¹⁰ Hingga tanggal 20 Juni 2020, terdapat 8.745.570 kasus di seluruh dunia dengan jumlah kematian 461.760 kasus. Kasus positif pertama di Indonesia tercatat pada tanggal 2 Maret 2020, dan tanggal 20 Juni 2020 tercatat 45.029 kasus di Indonesia dengan 2.429 kasus kematian.⁸

Virus SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi dari cairan lavase bronkoalveolar yang berasal dari tiga pasien COVID-19 di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan pada 30 Desember 2019. Setelah menganalisis urutan dan pohon evolusi, virus SARS-CoV-2 diketahui merupakan anggota beta corona virus. Keluarga corona virus adalah kelas virus RNA berantai positif yang memiliki selubung yang secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat subfamili: alfa, beta, gamma, delta. Infeksi corona virus pada manusia disebabkan oleh keluarga alfa dan beta. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki 79,5% dan 51% kemiripan dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan *middle*

east respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV).^{2,11} Virus SARS-CoV-2 dengan ukuran genom 29,9 kb memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genomik dan protein nukleokapsid (N) terfosforilasi. Nukleokapsid berada di dalam lapisan ganda fosfolipid dan ditutupi oleh dua jenis protein *spike: spike glycoprotein* (S) yang ada di semua CoV, dan *hemagglutinin-esterase* (HE) hanya dibagi di antara beberapa CoV. Protein membran (M) dan protein amplop (E) terletak di antara protein S dalam amplop virus.^{1,3,12}

Awalnya COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang saluran pernapasan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2) sebagai reseptor utamanya, namun sekarang ini manifestasi klinisnya beragam termasuk manifestasi kelainan saraf/neurologis.¹³⁻¹⁹ Invasi virus ke tubuh menyebabkan peningkatan sitokin sistem kekebalan tubuh untuk melawan virus, dengan dampak peningkatan permeabilitas sawar darah otak sehingga virus bias menginvasi sistem saraf pusat.¹⁷ Kelainan neurologis yang butuh mendapat perhatian khusus karena morbiditas dan mortalitasnya yang dapat ditekan bila ditangani secara tepat waktu (pada *golden period*) adalah kasus penyakit serebrovaskular/stroke. Sebuah studi pada pasien rawat inap COVID-19 di Cina dan Eropa menyebutkan insidensi stroke pada pasien COVID-19 adalah 2,5% hingga 6%.^{13,20} Penanganan pada kasus stroke di era COVID-19 tersebut juga harus mempertimbangkan keamanan untuk petugas kesehatan.²¹⁻²⁴ Stroke iskemik akut, perdarahan intraserebral, dan trombosis sinus vena serebral telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19.¹⁰ Banyak laporan tentang stroke pada COVID-19 namun tinjauan pustakanya masih terbatas. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan infeksi COVID-19 dan stroke.

PEMBAHASAN

1. Epidemiologi dan faktor risiko stroke pada COVID-19

Pada studi retrospektif terhadap 221 pasien COVID-19 oleh Li Y dkk (2020) didapatkan 5,9% pasien mengalami stroke akut selama dirawat di rumah sakit. Durasi dari gejala pertama infeksi sampai onset hemiplegia berkisar pada 9–10 hari. Tipe stroke paling umum adalah stroke iskemik (84,6%), diikuti dengan trombosis vena sentral (7,7%), dan stroke perdarahan (7,7%).^{17,25} Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bereckashvili K dkk (2020) didapatkan kisaran usia pasien adalah 25–75 tahun dengan proporsi jenis kelamin relatif sama. Tujuh puluh persen pasien datang untuk rawat inap karena stroke akut. Sekitar seperlima tidak memiliki faktor risiko umum untuk stroke iskemik seperti diabetes dan hipertensi. Tidak ada yang memiliki riwayat atrial fibrilasi atau merokok. Lima puluh persen memiliki hasil yang buruk dengan empat berakhir pada kematian dan satu dalam kondisi kritis karena *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Semua pasien memiliki rasio neutrofil/limfosit yang tinggi kecuali pasien dengan pemulihan neurologis. Dalam 70% kasus, terdapat peningkatan ringan hingga berat kadar D-dimer. Tidak satu pun dari kasus oklusi pembuluh darah besar (*large vessel occlusion/LVO*) yang diketahui memiliki faktor risiko jantung, tetapi dua dari lima ditemukan memiliki kelainan jantung selama perawatan di rumah sakit. Semua pasien LVO memiliki penanda laboratorium hiperkoagulabilitas terutama peningkatan D-dimer dan/atau fibrinogen. Prevalensi pasien LVO berusia lebih muda dengan usia rata-rata 46 dan rata-rata skor *The National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) 24 dibandingkan pasien non-LVO dengan usia rata-rata 62 dan rata-rata skor NIHSS 6. Hasil keluaran pasien menjadi lebih buruk ketika terjadi kegagalan sistem multi-organ atau gangguan paru.²⁶

Dalam sebuah penelitian di rumah sakit di Wuhan, Cina; pasien yang terkena stroke akut lebih cenderung pada usia tua; datang dengan klinis COVID-19 yang parah; dan memiliki faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, diabetes mellitus, maupun riwayat stroke sebelumnya.^{13,20}

2. Etiologi stroke pada COVID-19

Koagulopati

Pasien COVID-19 yang terinfeksi berisiko mengalami kejadian tromboemboli.^{27–30} Pasien dilaporkan mengalami peningkatan aktivitas koagulasi, ditandai dengan peningkatan konsentrasi D-dimer. Dalam satu penelitian, nilai D-dimer lebih besar dari 1 µg/mL dikaitkan dengan hasil fatal COVID-19. Dalam penelitian lain, pasien dengan penyakit serebrovaskular dan SARS-

CoV-2 memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi daripada pasien SARS-CoV-2 tanpa penyakit serebrovaskular (6,9 mg/L vs 0,5 mg/L, $p < 0,001$). Pada saat ini, tidak jelas apakah peningkatan nilai D-dimer pada COVID-19 secara langsung dikaitkan dengan stroke iskemik arteri atau vena, atau keduanya. Hanya ada 1 laporan terbaru tentang trombosis sinus vena serebral pada seorang 32 tahun dengan COVID-19 parah, yang berhasil dikelola dengan antikoagulasi terapeutik.^{27,28,30}

Antibodi antifosfolipid

Antibodi antifosfolipid dan pemanjangan nilai APTT sering ditemukan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, di mana prevalensi antibodi antifosfolipid adalah 45% hingga 91%. Tidak ada hubungan yang jelas antara antibodi antifosfolipid dan trombosis dalam laporan kasus oleh Zhang Y dkk (2020), tetapi serangkaian kasus melaporkan temuan antibodi antifosfolipid pada 3 pasien COVID-19 yang sakit kritis dengan infark serebral bilateral di beberapa bagian pembuluh darah otak. Investigasi laboratorium menunjukkan peningkatan antibodi antifosfolipid, termasuk IgA antikardiolipin dan IgM-IgG beta-2 glikoprotein.³¹ Peningkatan antibodi antifosfolipid dikaitkan dengan induksi dari molekul virus SARS-CoV-2. Cavalli E dkk (2020) mengungkapkan kaitan trombosis dan antibodi antifosfolipid; yaitu peningkatan regulasi dari sekresi sitokin oleh sel kekebalan alami dan makrofag yang teraktivasi, formasi thrombus, dan aktivasi komplemen.³²

Vaskulitis

Etiologi lain dari stroke iskemik pada COVID-19 berupa vaskulitis dari sistem saraf pusat. Analisis histologis post-mortem dari 3 pasien COVID-19 mengungkapkan peradangan limfositik dalam sel-sel endotel tubuh, seperti paru-paru, jantung, ginjal, usus kecil, dan hati. Endotelitis dapat menyebabkan vasokonstriksi dan disfungsi endotel yang menyebabkan iskemia dan apoptosis. Infeksi virus terhadap sel endotel melalui reseptor ACE-2, bersama dengan respon inflamasi inang dapat berkontribusi pada keadaan klinis dari infeksi COVID-19.^{13,33,34} Hanafi R dkk (2020) melaporkan seorang pasien dengan stroke iskemik dan COVID-19 dengan gambaran "*patchy/punctate enhancement*" pada MRI kepala yang menunjukkan gambaran vaskulitis.³⁵

3. Patogenesis stroke pada COVID-19

Faktor virus dan penjamu pada infeksi COVID-19 berperan penting terhadap respon imun tubuh. Efek sitopatik virus dan disregulasi sistem imun dapat menyebabkan peradangan yang berat, termasuk badai sitokin inflamasi yang menyebabkan COVID-19-associated coagulopathy (CAC) atau trombosis. Hal ini menjadi perhatian khusus bagi pasien dengan penyakit

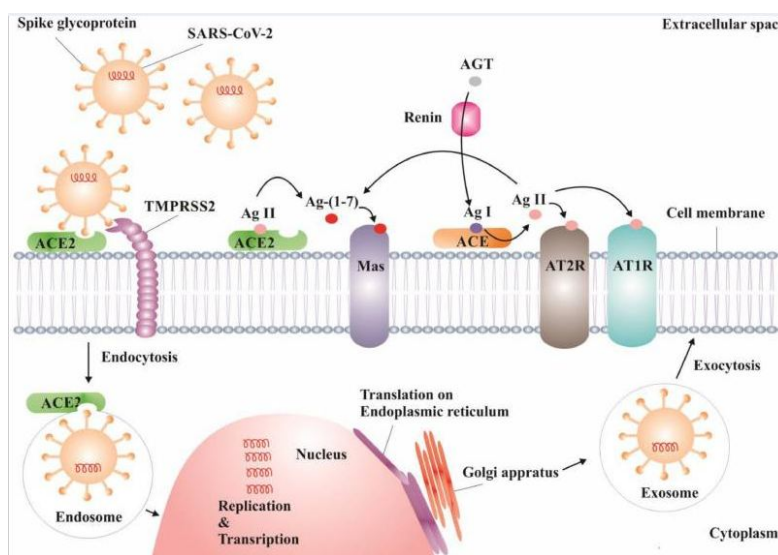
peradangan kronis yang dimediasi oleh sistem imun, seperti infeksi kronis (TBC), penyakit paru obstruksi kronis, diabetes mellitus dan penyakit terkait sindrom metabolik.^{36,37} Virus SARS-CoV-2 dapat mengikat reseptor *Toll-like* yang menyebabkan aktivasi produksi sitokin proinflamasi IL-1. Aktivasi reseptor ini memicu kaskade biokimiawi yang dimulai dengan produksi pro-IL-1 yang terbelah oleh caspase-1, diikuti oleh aktivasi *inflammasome*.¹³ Aktivasi tersebut akan mengaktifkan sitokin proinflamasi yang lain seperti IL-6, IL-2, IL-7, interferon- γ , *granulocyte-colony stimulating factor*, *monocyte chemo-attractant protein 1*, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan protein inflamasi makrofag 1- α .^{13,38,39} Pada infeksi SARS-CoV-2, interferon (IFN) tipe 1 meningkatkan peradangan dan penekanan sistem kekebalan.¹³ Perbedaan signifikan dalam konsentrasi IL-6 antara pasien COVID-19 yang bertahan dan yang tidak bertahan telah diamati, di mana yang tidak bertahan memiliki kadar IL-6 yang 1,7 kali lebih tinggi.⁴⁰ Selain itu, profil sitokin mirip dengan limfositosis hemofagositosis sekunder (sindrom hiperinflamasi) dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19. Inflamasi sistemik tersebut berkaitan dengan iskemia serebral akut (peningkatan risiko stroke).¹³

Peradangan dan kerusakan pembuluh darah tersebut dapat meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, sehingga virus dapat masuk ke dalam SSP melalui transseluler, paraseluler, dan transport akson secara *retrograde* melalui nervus sensorik dan olfaktorius (lamina kribiformis dan bulbus olfaktorius). Kemampuan virus dalam menginvasi dan bertahan di SSP disebut dengan *neurotropisme virus*.^{13,17,41} Dengan bantuan protease transmembrane serine 2 (TMPRSS2), *spike glycoprotein* virus dapat mengikat reseptor ACE2

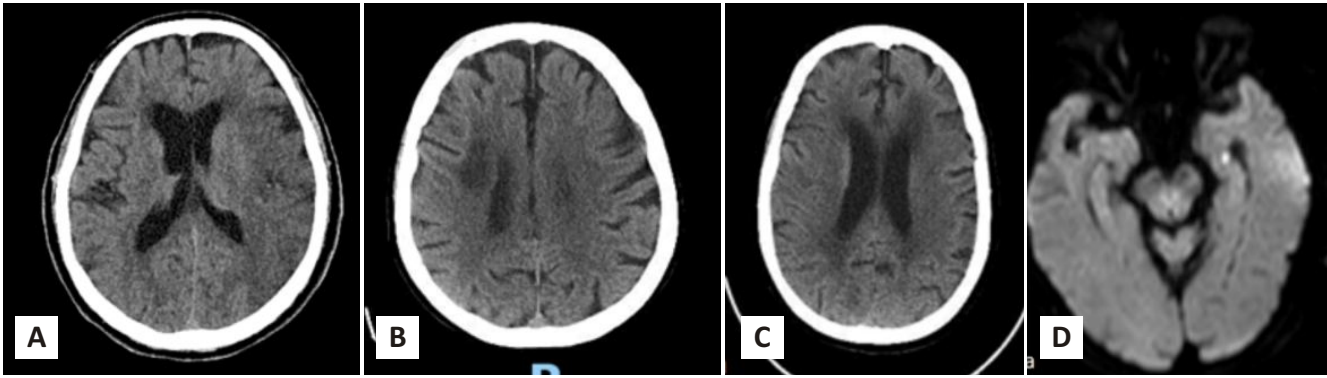
(virus memasuki sel dan berproliferasi) dan menyebabkan ACE2 *down-regulation* serta menginvasi neuron, sel glial, dan endotel pembuluh darah. Pengikatan reseptor ACE2 yang berlebihan ini menurunkan aktivitas aksis *renin-angiotensin-system* (RAS) alternatif yaitu ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas. Kurangnya aktivasi dari sumbu alternatif menimbulkan aktivasi berlebih dari sumbu RAS klasik (ACE-Angiotensin II-reseptor angiotensin 1). Hal tersebut dapat menyebabkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah serebral (ketidakseimbangan dalam vasodilatasi), peradangan saraf, peningkatan stress oksidatif, dan memicu proses fibrosis dan trombosis yang berdampak pada parenkim otak dan terjadinya stroke.^{13,42,43}

4. Manifestasi klinis stroke pada COVID-19

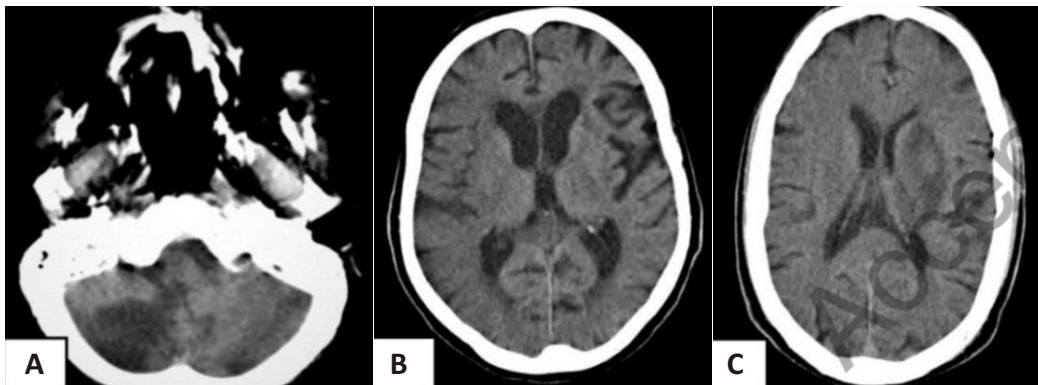
Beberapa pasien COVID-19 dapat mengalami stroke, kejang dan radang otak.^{15,17} Laporan kasus yang terpublikasi sebelumnya melaporkan pasien COVID-19 dapat terjadi infark serebral akut akibat oklusi pembuluh darah besar maupun perdarahan intraserebral masif tanpa riwayat hipertensi arteri atau penggunaan antikoagulan sebelumnya. Manifestasi klinis yang dapat diamati pada pasien dengan COVID-19 berupa gejala neurologis yang melibatkan sistem saraf pusat (pusing, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, dan epilepsi), sistem saraf perifer (gangguan pembauan, gangguan perasa, gangguan penglihatan dan neuralgia) dan kerusakan otot rangka.^{14,15} Perburukan klinis yang cepat dapat berasal dari gangguan neurologis seperti stroke, yang mungkin berkontribusi pada tingkat kematian yang tinggi. Penyebab klinis yang memburuk adalah hiperaktivasi faktor inflamasi hingga akhirnya



Gambar 1. Proses skematik endositosis dari virus SARS-CoV-2, proliferasi virus di dalam sel, dan efek virus terhadap RAS¹³



Gambar 2. Hasil CT Scan dan MRI kepala keempat pasien (secara berurutan) pada penelitian Akhsay A dkk.⁷ (A) Tak tampak diferensiasi substansia grisea-alba lobus parietalis dan oksipitalis sinistra, sesuai dengan infark akut. (B) Hipodensitas baru pada lobus frontalis dekstra moderat baru, sesuai infark akut. (C) stroke akut teritori MCA dekstra. (D) MRI, infark akut pada lobus temporalis medialis sinistra.⁷



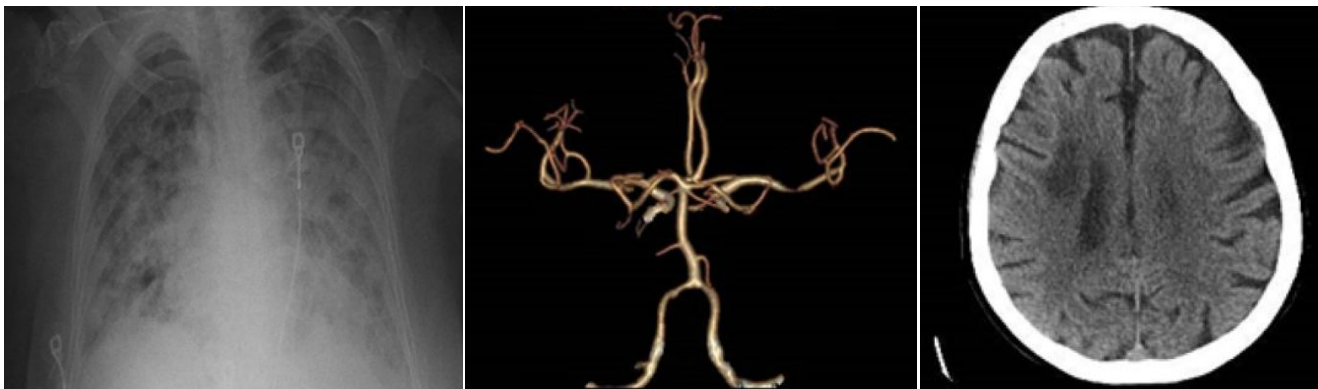
Gambar 3. Hasil CT Scan kepala ketiga pasien secara berurutan pada penelitian Sharifi-razavi A dkk.⁴⁴ (A) tampak hipodensitas pada cerebellum desktra. (B) tampak gambaran hipodensitas pada hemisfer dekstra. (C) tampak gambaran hipodensitas pada ganglia basalis sinistra.⁴⁴

menyebabkan badai sitokin yang fatal. Selain hal tersebut, gangguan pada sistem koagulasi menyebabkan peningkatan kadar D-dimer dan kelainan trombosit serta meningkatkan risiko kelainan serebrovaskular. Selama periode pandemi COVID-19, ketika dokter melihat pasien dengan manifestasi neurologis tersebut, harus mempertimbangkan infeksi SARS-CoV-2 sebagai diagnosis banding.¹⁴

Avula A dkk (2020) melaporkan studi kasus pada 4 pasien COVID-19 dengan stroke iskemik akut. Dimana pada keempat pasien memiliki faktor resiko vaskular seperti hipertensi, DM, dan dislipidemia. Pasien 1 (pria, 73 tahun) datang dengan keluhan utama demam, gangguan pernapasan, dan gangguan status mental. Pasien 2 (wanita, 83 tahun) datang dengan keluhan demam, wajah perot, dan bicara pelo. Pasien 3 (wanita, 80 tahun) datang dengan gangguan status mental dan kelemahan anggota gerak kiri. Pasien 4 (wanita, 88 tahun) datang dengan keluhan kelemahan dan kesemutan anggota gerak kanan dengan afasia motorik sementara.⁷

Sharifi-razavi A dkk (2020) juga melakukan studi kasus terhadap 3 pasien COVID-19 dengan stroke iskemik akut. Dimana ketiga pasien juga memiliki faktor resiko kardiovaskular seperti hipertensi, DM, dan penyakit jantung iskemik. Pasien 1 (wanita, 88 tahun) datang dengan sulit bicara, ataksia, gangguan orientasi, dan demam 2 hari. Pasien 2 (wanita, 85 tahun) datang dengan keluhan kelemahan anggota gerak kiri dan gangguan kesadaran disertai gangguan memori, respons yang buruk, asthenia, dan batuk kering 3 hari sebelum masuk IGD. Pasien 3 (pria, 55 tahun) datang dengan kelemahan anggota gerak kanan disertai gangguan bicara 6 jam sebelum masuk IGD.⁴⁴

Meski pada kedua studi di atas ditemukan semua pasien memiliki faktor resiko vaskular, studi kasus baru dari New York melaporkan adanya 5 pasien COVID-19 berusia kurang dari 50 tahun dengan stroke iskemik pembuluh darah besar, dimana masing masing pasien datang dengan gejala stroke, limfopenia, dan peningkatan marker inflamasi, serta 2 diantaranya tidak



Gambar 4. Pasien wanita 83 tahun penderita COVID-19 dengan klinis stroke dari rontgen thoraks ditemukan *bilateral opacity*, dari CT angiografi tidak ditemukan oklusi pada pembuluh darah besar namun terdapat stenosis moderate pada MCA kanan, dan dari CT scan kepala polos ditemukan lesi hipodens pada regio frontal dekstra yang menandakan infark akut.⁷

memiliki gejala stroke.²⁰

5. Pemeriksaan penunjang terkait stroke pada COVID-19

Temuan laboratorium pada pasien COVID-19 adalah peningkatan respon inflamasi yaitu meningkatnya leukosit dan neutrofil, disertai menurunnya limfosit, dan peningkatan nilai *C-reactive protein* (CRP).^{2,4,15,17} Pada pasien dengan klinis yang buruk terjadi peningkatan D-dimer, yang merupakan indikasi gangguan sistem koagulasi. Sebagian pasien dengan keadaan klinis yang buruk menunjukkan keterlibatan sistem organ lain seperti gangguan fungsi hati (peningkatan laktat dehidrogenase, aspartate aminotransferase dan alanin aminotransferase), gangguan fungsi ginjal (peningkatan kreatinin dan *blood urea nitrogen*/BUN), dan kerusakan sistem muskuloskeletal (peningkatan kreatinin kinase). Pasien yang memiliki gejala pada sistem saraf pusat juga ditemukan hasil laboratorium yang serupa yaitu penurunan limfosit dan trombosit serta peningkatan BUN.^{15,17}

Temuan radiologi berupa rontgen thorax dapat terlihat bercak di pinggir paru-paru selama tahap awal, yang kemudian berkembang menjadi *bilateral ground-glass opacity*, infiltrat, dan konsolidasi paru-paru; jarang terlihat efusi pleura.^{2,27} CT scan kepala non kontras menunjukkan lesi hipodens yang merupakan penanda infark akut. Pencitraan pembuluh darah otak dapat ditemukan oklusi pembuluh darah otak maupun stenosis yang mengganggu aliran darah ke otak.^{7,44}

6. Penanganan pasien stroke pada COVID-19

Terdapat kesamaan temuan dari berbagai belahan dunia dimana kasus stroke (serta keadaan darurat akut lainnya) di UGD yang menurun signifikan. Alasan yang mungkin

dapat menyebabkan hal tersebut adalah peningkatan gaya hidup sehat dan frekuensi mencuci tangan serta praktik menjaga jarak, atau dapat disebabkan keengganan pasien untuk datang ke UGD (terutama dengan klinis stroke ringan) karena takut terkena virus SARS-CoV-2. Penting rasanya memberikan edukasi terhadap masyarakat luas, bahwa hal tersebut tidak menjadi masalah, karena UGD telah mengambil tindakan pencegahan untuk memastikan pasien dan tenaga medis terlindungi dan rumah sakit tetap menjadi tempat terbaik untuk memberikan perawatan yang tepat untuk keadaan darurat akut yang sensitif terhadap waktu seperti stroke iskemik akut. Administrasi rumah sakit juga harus memastikan keselamatan pasien melalui tindakan pencegahan yang tepat dan penggunaan alat pelindung diri (APD).⁹

Pencegahan terhadap terjadinya kasus stroke (seperti konsumsi aspirin atau antikoagulan ketika dibutuhkan, penanganan faktor risiko, gaya hidup sehat) lebih diutamakan dalam keadaan pandemi seperti ini. Potensi penggunaan *telemedicine* (*video telemedicine* maupun komunikasi via telepon) juga dapat dipertimbangkan dalam penanganan kasus stroke terutama yang tidak membutuhkan tindakan intervensi dan pada kasus stroke ringan.²³

Pandemi COVID-19 mengharuskan langkah-langkah tambahan untuk penanganan pasien stroke, bersama dengan langkah-langkah yang bertujuan untuk meminimalkan penyebaran infeksi. Beberapa tantangan yang dihadapi dengan pasien stroke akut termasuk ketidakmampuan mereka untuk berkomunikasi secara efektif karena masalah bicara, perubahan status mental, dan riwayat yang tidak adekuat (karena keterbatasan pengunjung dengan kebijakan rumah sakit).^{7,20}

Manajemen stroke iskemik akut standar harus dikejar, termasuk terapi reperfusi dengan alteplase intravena dan trombektomi mekanik bila tidak ada

kontraindikasi. Agen pemeriksaan dan antiplatelet yang tepat untuk pencegahan stroke sekunder harus dipertimbangkan jika tidak ada kontraindikasi. Walaupun profilaksis tromboemboli vena akan direkomendasikan untuk semua pasien COVID-19 yang tidak dirawat di rumah sakit, termasuk pasien dengan stroke iskemik, antikoagulasi terapeutik untuk pencegahan stroke masih belum pasti. Praktek saat ini mendorong keputusan individual berdasarkan pencitraan, waktu, konteks klinis, dan diskusi risiko-manfaat. Strategi manajemen untuk antikoagulasi pada pasien stroke COVID-19 dapat berubah dengan data yang muncul. Pemantauan ketat terhadap temuan laboratorium karakteristik koagulopati terkait COVID, seperti D-dimer dan fibrominogen yang meningkat, waktu prothrombin yang diperpendek dan penambahan waktu tromboplastin parsial, dan rasio normalisasi internasional yang rendah harus dipertimbangkan dalam dugaan kasus COVID-19.²⁰ Pemberian antikoagulan dengan *low molecular weight heparin* pada kasus stroke iskemik dapat diberikan untuk mengurangi kejadian tromboemboli pasien dikarenakan status protrombosis yang tinggi pada kasus stroke dengan COVID-19.⁴⁵

Khosravani dkk. (2020) mengusulkan konsep *Protected Code Stroke (PCS)* selama pandemi ini yang menyediakan kerangka kerja untuk elemen-elemen kunci seperti pedoman skrining, penggunaan APD, dan manajemen sumber daya krisis. Berdasarkan penelitian sebelumnya, rekomendasi untuk PCS termasuk paramedis harus mengembangkan kebijakan skrining infeksi pada semua pasien dengan presentasi seperti stroke, sebelum membawa mereka ke rumah sakit. Pemandangan dari luar harus diminimalkan, dan bahkan yang membutuhkan pemindahan harus memiliki penyaringan infeksi sebelum pemindahan. Sebuah *hot-spot* neurologi khusus bersama dengan unit CT seluler untuk pasien COVID-19 dengan gejala seperti stroke sangat bermanfaat. Pasien yang secara klinis stabil setelah trombolisis dapat dipantau pada unit perawatan non intensif.^{7,22,46}

SIMPULAN

COVID-19 merupakan ancaman kesehatan global. Beberapa pasien dengan COVID-19 menunjukkan gejala neurologis, termasuk stroke. Proses internalisasi virus SARS-CoV-2 terjadi ketika S glikoprotein dari virus berikatan dengan ACE2 pada membran seluler. ACE2 diekspresikan dalam beberapa jaringan dan organ, termasuk sistem pernapasan, saluran pencernaan, dan otak. SARS-CoV-2 menginduksi *down-regulation* ACE2, dan mengaktifkan sumbu RAS klasik secara berlebihan serta menonaktifkan pensinyalan RAS alternatif di otak. Ketidakseimbangan akibat vasodilatasi, peradangan saraf, stres oksidatif, dan trombogenesis dapat

berkontribusi terhadap patofisiologi stroke selama infeksi COVID-19. Hal ini tidak seperti pemahaman kita sebelumnya bahwa COVID-19 mirip dengan "flu biasa", kita sekarang dapat mengetahui bahwa virus SARS-CoV-2 dapat menyerang beberapa organ dan menyebabkan kerusakan yang signifikan dan permanen. Protokol perawatan di rumah sakit harus dimodifikasi untuk memberikan perawatan individual yang lebih baik untuk pasien stroke disertai COVID-19 serta keamanan bagi tenaga kesehatan. Tinjauan literatur ini diharapkan dapat menjadi bahan bacaan ilmiah bagi para klinisi terkait stroke dan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):1-8.
- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254-66.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:1-7.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:1-4.
- Fu B, Chen Y. The 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two cases report. 2019;1-12.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115-9.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report. WHO. 2020.
- Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):13567.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med.* 2020;382(8):727-33.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv.* 2020;651-8.
- Divani AA, Andalib S, Napoli M Di, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):1-12.
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499-501.
- 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):683-90.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:1-7.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN.

- Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:1-11.
18. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1-2.
 19. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22.
 20. Hassett C, Gedansky A, Mays M, Uchino K. Acute ischemic stroke and COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;19-21.
 21. Dafer RM, Osteraas ND, Biller J. Acute Stroke Care in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(7):1-4.
 22. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;1891-5.
 23. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke - A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15(4):361-4.
 24. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, *et al.* Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;0(0):1-15.
 25. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020.
 26. Berekashvili K, Dmytriw AA, Vulkanov V, Agarwal S, Khaneja A, Turkel-Parella D, *et al.* Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke in SARS-CoV-2 Virus patients. *medRxiv.* 2020.
 27. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;(18):1-13.
 28. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJMVD, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
 29. Sanyasi RDLR, Pramudita EA. Ischemic stroke in coronavirus disease 19 (COVID-19) positive patient: a case report. *J Med Sci.* 2020;52(3):30-6.
 30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
 31. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Eng J Med.* 2020;38:13.
 32. Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R, Tchobanov A, Giordano A, Fagone P, *et al.* Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). *Int J Mol Med.* 2020;1-10.
 33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-8.
 34. Almashat SA. Vasculitis in COVID-19: A Literature Review. *J vasc.* 2020;6(1):1-5.
 35. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, *et al.* COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;1-4.
 36. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2.
 37. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, *et al.* Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45-67.
 38. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):1-24.
 39. Shimizu H, Sakimoto T, Yamagami S. Pro-inflammatory role of NLRP3 inflammasome in experimental sterile corneal inflammation. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-11.
 40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
 41. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1-15.
 42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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.
 43. Arroja MMC, Reid E, McCabe C. Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke. *Exp Transl Stroke Med.* 2016;8(8):1-14.
 44. Sharifi-razavi A, Karimi N, Zarvani A, Baghbanian SM. Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *Int J Neurosci.* 2020;1-5.
 45. Beyrouth R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer S F, Goh Y Y, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;1-3.
 46. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LLP, Nour M, Liebeskind DS. Triage of Acute Ischemic Stroke in Confirmed COVID-19: Large Vessel Occlusion Associated With Coronavirus Infection. *Front Neurol.* 2020;11:10-2.