



Pengaruh *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) terhadap Insidens dan Tatalaksana Penyakit Serebrovaskular

Billy Priyanto Hamidjoyo, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya,
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

COVID-19 dikenal dengan manifestasi klinis terkait saluran pernapasan seperti batuk, sesak, dan demam. Namun, saat ini telah banyak diteliti bahwa COVID-19 dapat menimbulkan gejala di luar sistem pernapasan, salah satunya ke sistem saraf. Pelaporan kejadian *stroke* pada pasien COVID-19 masih bervariasi, namun pada pasien COVID-19, khususnya yang bergejala berat terdapat kondisi hiperkoagulabilitas yang dapat menyebabkan komplikasi trombotik seperti trombosis vena dalam dan diduga berkaitan dengan risiko *stroke* pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, penyakit serebrovaskular, *stroke*

ABSTRACT

COVID-19 is known for its clinical manifestations related to the respiratory tract such as cough, shortness of breath, and fever. However, currently it has been widely studied that COVID-19 can cause symptoms outside the respiratory system, one of which is the nervous system. Reports of stroke events in COVID-19 patients still vary, but in COVID-19 patients, especially those with severe symptoms, there is a hypercoagulable condition that can cause thrombotic complications such as deep vein thrombosis and is thought to be associated with the risk of stroke in COVID-19 patients. **Billy Priyanto Hamidjoyo, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Incidence and Management of Cerebrovascular Disease**

Keywords: Cerebrovascular disease, COVID-19, stroke

LATAR BELAKANG

Pada bulan Desember 2019, ditemukan kluster pneumonia akibat *novel coronavirus* di kota Wuhan, Cina, dan 10 hari kemudian kasus serupa telah ditemukan di negara-negara lain seperti Jepang, Korea Selatan, dan Thailand, dalam 1 bulan banyak negara di dunia telah melaporkan kejadian pneumonia serupa. Wabah penyakit akibat *novel coronavirus* tersebut kini dikenal sebagai *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) dan virus yang bersangkutan dinamai SARS-CoV-2. Pada tanggal 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) menyatakan *outbreak* tersebut sebagai suatu kedaruratan di bidang kesehatan masyarakat, hingga akhirnya pada

tanggal 11 Maret 2020 ditetapkan sebagai pandemi. Indonesia telah melaporkan 2 kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020 dan sejak saat itu kejadian baru terus dilaporkan setiap harinya.¹ Berdasarkan *Situation Report* ke-46, per tanggal 10 Maret 2021 akumulasi kasus terkonfirmasi adalah 1.398.578 kasus dan akumulasi kematian sebesar 37.932 jiwa.²

COVID-19 dikenal dengan manifestasi klinis terkait saluran pernapasan seperti batuk, sesak, dan demam. Namun, saat ini telah banyak diteliti bahwa COVID-19 dapat menimbulkan gejala di luar sistem pernapasan, salah satunya ke sistem saraf.³ Pelaporan kejadian *stroke* pada pasien COVID-19 masih bervariasi,

namun pada pasien COVID-19, khususnya yang bergejala berat terdapat kondisi hiperkoagulabilitas yang dapat menyebabkan komplikasi trombotik seperti trombosis vena dalam dan diduga berkaitan dengan risiko *stroke* pada pasien COVID-19.⁴ Selain kemungkinan keterkaitan secara patofisiologi antara keduanya, tidak dapat dipungkiri bahwa COVID-19 juga mempengaruhi aspek-aspek tatalaksana *stroke*.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini memiliki 4 protein permukaan

Alamat Korespondensi email: billy.priyanto@gmail.com



mayor, yaitu *spike protein* (S), *envelope protein* (E), *membrane protein* (M), dan *nucleocapsid protein* (N). *Spike protein* (S) dapat berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (reseptor ACE2).⁵ Reseptor ACE-2 ditemukan pada banyak sel tubuh manusia meliputi saluran pernapasan, ginjal, usus halus, dan sistem saraf pusat, sehingga virus ini memiliki *cellular tropism* terhadap sel manusia.^{5,6}

SARS-CoV-2 dapat ditularkan dari orang yang terinfeksi ke orang lain melalui beberapa jalur, antara lain *droplet* dan saliva saat batuk dan bersin serta transmisi *airborne* ketika bernapas, berbicara, atau menjalani *aerosol-generating procedure*.⁷ Median masa inkubasi infeksi SARS-CoV-2 adalah 5,2 hari dan pasien COVID-19 umumnya mulai menunjukkan gejala dalam 11,5 – 15,5 hari pasca- terpapar virus. Periode jendela tersebut yang mendasari rekomendasi karantina mandiri selama 14 hari setelah terpapar virus.⁵

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis paling sering pada COVID-19 antara lain demam (83% - 98%), batuk kering (50% - 82%), *fatigue* (25% - 44%), dispnea (19% - 55%), dan nyeri otot (11% - 44%).⁸ Gejala lain antara lain batuk berdahak, *rhinorrhea*, nyeri dada, mual, muntah, diare, nyeri kepala, ageusia, dan anosmia. Sebanyak 80% pasien mengalami gejala ringan dan dapat dirawat dalam *setting* rawat jalan, namun 15% pasien mengalami gejala pneumonia berat dan membutuhkan pemantauan ketat di rumah sakit, pasien-pasien tersebut berisiko mengalami perburukan ke arah ARDS, syok sepsis, gangguan koagulasi, dan kegagalan multiorgan.⁹ Umumnya, gejala-gejala COVID-19 berat dan risiko mortalitas tinggi ditemukan pada pasien berusia lanjut dan memiliki komorbid seperti riwayat penyakit jantung, diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit ginjal.^{8,9}

PENYAKIT SEREBROVASKULAR

Definisi dan Klasifikasi

Penyakit serebrovaskular atau *stroke* adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. *Stroke* diklasifikasikan menjadi *stroke* iskemik yang terjadi akibat

infark dan *stroke* hemoragik/perdarahan yang dapat disebabkan perdarahan intrakranial (*intracranial hemorrhage*) dan perdarahan *subarachnoid* (PSA). Jenis lain yaitu *transient ischemic attack* (TIA) merupakan disfungsi neurologis sementara akibat iskemia fokal (termasuk iskemi pada retina dan medula spinalis) tanpa bukti adanya infark.¹⁰

COVID-19 dan PENYAKIT SEREBROVASKULAR Insidens Penyakit Serebrovaskular pada Pandemi COVID-19

Penelitian Li, *et al*,¹¹ mendapati bahwa dari 221 pasien yang dirawat inap di rumah sakit karena COVID-19, 13 di antaranya mengalami *stroke* (11 *stroke* iskemik, 1 *stroke* hemoragik, dan 1 *cerebral sinus venous thrombosis/CSVT*), dengan kata lain insidensnya adalah 5,9%. Limitasi penelitian tersebut adalah jumlah sampel yang kecil. Penelitian Yaghy, *et al*,¹² dengan jumlah sampel lebih besar mendapatkan bahwa dari 3.556 pasien yang dirawat karena COVID-19, 32 di antaranya mengalami *stroke*; insidens *stroke* pada pasien COVID-19 sebesar 1% tetapi dikatakan bahwa hanya 20% pasien COVID-19 yang dirawat inap di fasilitas kesehatan, sehingga angka 1% ini hanya menggambarkan 20% populasi pasien COVID-19, sehingga insidens yang diyakini adalah sekitar 0,2 – 1%. Baik Li, *et al*. dan Yaghy, *et al*. mendapati *stroke* terjadi pada pasien COVID-19 yang derajat infeksi berat, berusia lanjut, memiliki kondisi hiperkoagulasi, dan memiliki faktor risiko metabolik multipel (diabetes melitus, hipertensi).^{11,12} Khandelwal, *et al*,¹³ mendapatkan sebanyak 88 pasien dari total 6.698 pasien COVID-19 diidentifikasi mengalami *stroke* atau persentasenya sekitar 1,3%.¹³ Sejumlah penelitian lain mendapatkan hasil serupa, antara lain penelitian Fridman, *et al*,¹⁴ di 10 pusat kesehatan di Kanada, Amerika Serikat, dan Iran mendapatkan persentase kejadian *stroke* pada pasien COVID-19 adalah 1,8%. Qureshi, *et al*,¹⁵ mendapatkan di antara total 8.163 pasien COVID-19 yang dirawat, terdapat 103 atau sekitar 1,3% kasus *stroke*.¹⁵

Mao, *et al*,¹⁶ mendapatkan bahwa 5,7% pasien yang dirawat inap karena COVID-19 berat mengalami *stroke* dalam masa perawatan, dengan median ditemukannya *stroke* adalah pada hari ke-12 perawatan. Katz, *et al*,¹⁷ mendapatkan 86 kasus *stroke* di antara 10.596 pasien yang dirawat karena COVID-19; 47,7% di antaranya merupakan *stroke* dengan *onset-in-hospital* atau di rumah sakit

dan persentase tersebut lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol yang persentasenya 5%.

Pasien-pasien COVID-19 yang mengalami *stroke* rata-rata berusia lanjut (median usia 71,6 tahun) dan sudah memiliki faktor predisposisi metabolik multipel sejak sebelum dirawat.^{14,15,18} Hal lain yang ditemukan Mao, *et al*,¹⁶ dan ditemukan oleh Li, *et al*,¹¹ adalah terdapat peningkatan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) dan D-dimer pada pasien-pasien tersebut. Zhou, *et al*, menyatakan bahwa risiko mortalitas pada pasien dengan kadar D-dimer $> 1 \mu\text{g/L}$ meningkat hingga 18 kali lipat, dan 31% pasien yang dirawat di unit perawatan intensif mengalami komplikasi trombotik.¹⁹ Hal serupa juga diamati oleh Katz, *et al*, bahwa selama perawatan didapatkan temuan antara lain trombositopenia, peningkatan INR, takikardi, dan trombotosis vena dalam.¹⁷

Pasien COVID-19 memiliki risiko komplikasi trombotik akibat kondisi hiperkoagulasi yang terjadi akibat inflamasi sistemik, sehingga terapi antikoagulan direkomendasikan pada pasien COVID-19 dengan hiperkoagulasi dan salah satu indikator yang sering dijadikan acuan adalah kadar D-dimer.^{10,20} Namun, terapi antikoagulan perlu dipantau ketat karena risiko *adverse event* berupa perdarahan, yang paling dikhawatirkan adalah *intracerebral hemorrhage* (ICH). Penelitian Dogra, *et al*,²⁰ terhadap 755 pasien rawat inap karena COVID-19, 33 di antaranya terbukti mengalami ICH selama perawatan di rumah sakit berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi. Dari 33 pasien tersebut, 5 di antaranya mengalami herniasi dan meninggal; 17 pasien mengalami perdarahan berukuran *small-moderate*, 7 pasien mengalami perdarahan *punctate*, dan 4 mengalami perdarahan besar namun tanpa herniasi. Hingga saat penelitian dibuat, total sebanyak 14 dari 33 pasien telah meninggal (42,4%). Berdasarkan penelusuran data rekam medis pasien diketahui bahwa sebagian besar pasien yang menjadi subjek penelitian memiliki riwayat konsumsi obat-obatan *antiplatelet* dan/atau antikoagulan, termasuk 5 pasien yang mengalami herniasi dan meninggal. Sebanyak 26 dari 28 pasien yang tidak mengalami herniasi disimpulkan oleh dokter spesialis radiologi sebagai kasus transformasi iskemik menjadi hemoragik. Hal yang perlu diperhatikan adalah kurang lebih 48 jam sebelum ICH ditemukan, rata-



rata pasien mengalami penurunan hitung trombosit ($<150.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$), kadar D-dimer $>2.204 \text{ ng/mL}$, dan pemanjangan aPTT.²⁰ Penelitian lain memberikan pernyataan serupa, risiko perdarahan meningkat pada pasien dengan hitung trombosit $<150.000 \text{ sel}/\mu\text{L}$ dan kadar D-dimer $>2.500 \text{ ng/mL}$.²¹ Srivastava, *et al*, menyatakan bahwa pasien *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dan risiko tersebut dikorelasikan dengan riwayat penggunaan antikoagulan sebelumnya.²² Di sisi lain, terapi antikoagulan memang terbukti menurunkan angka mortalitas 28 hari pada pasien COVID-19 dengan gejala berat, namun perlu dipertimbangkan risiko *adverse events* yang dapat terjadi, salah satunya berupa ICH. Hingga saat ini belum ada *trial* terkait risiko dan keuntungan terapi antikoagulan pada pasien COVID-19 dan skrining *CT Scan* kepala sebelum pasien COVID-19 mendapat terapi antikoagulan.²⁰

Pasien berusia lanjut dan sudah memiliki faktor risiko atau komorbid kardiovaskuler multipel memiliki risiko lebih tinggi mengalami *stroke*.^{15,22,23} Pasien dengan karakteristik tersebut juga memiliki risiko mortalitas *in-hospital* atau mortalitas masa perawatan yang lebih tinggi jika dibandingkan pasien *stroke* tanpa COVID-19.¹⁷ Fridman, *et al*, mendapatkan bahwa mortalitas pasien *stroke* dengan COVID-19 lebih tinggi pada kelompok usia lanjut, kejadian mortalitas pada kelompok usia di bawah 50 tahun relatif lebih rendah 67% dibandingkan mortalitas pada kelompok usia di atas 70 tahun.¹⁴ Fridman, *et al*, membagi pasien *stroke* dengan COVID-19 ke dalam kelompok-kelompok, proporsi jumlah pasien berusia di atas 70 tahun paling tinggi (58,6%), usia muda paling sedikit (10,3%), pasien dengan banyak faktor risiko dan komorbid kardiovaskular hampir semuanya mengalami gejala COVID-19 berat dan ada pada fase kritis (96,9%). Mortalitas *in-hospital* tertinggi juga ada di kelompok tersebut, 58,6% pasien meninggal selama perawatan di rumah sakit; lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok lain yang memiliki jumlah pasien berusia muda (di bawah 50 tahun) lebih banyak dan lebih sedikit faktor risiko kardiovaskular.¹⁴ Fraiman, *et al*, membagi pasien ke dalam kelompok sesuai jenis *stroke*. Pada kelompok *stroke* iskemik didapatkan karakteristik pasien antara lain median usia 65 tahun, 47,2% memiliki

sedikitnya 2 faktor risiko kardiovaskular; 29,9% memiliki satu faktor risiko kardiovaskular; pada kelompok *stroke* hemoragik didapatkan rerata usia $59,89 \pm 11,91$ tahun; 24 dari 35 pasien memiliki faktor risiko kardiovaskular.²³ Qureshi, *et al*, mendapatkan pola pasien COVID-19 yang mengalami *stroke* antara lain berusia lanjut, dan memiliki komorbid seperti hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, fibrilasi atrium, dan gagal jantung kongestif.¹⁵ Sebaliknya Katz, *et al*, mendapatkan bahwa keberadaan COVID-19 merupakan faktor risiko kuat terjadinya *stroke*. COVID-19, usia lanjut, dan *stroke* tipe *intracerebral hemorrhage* merupakan prediktor mortalitas yang kuat. Katz, *et al*, juga menyimpulkan bahwa meski tidak bisa memisahkan risiko mortalitas akibat *stroke* atau COVID-19, keberadaan keduanya secara bersamaan jelas memperburuk prognosis.¹⁷ Perry, *et al*, mendapatkan hasil bahwa pasien *stroke* dengan COVID-19 cenderung menunjukkan *large vessel occlusion* (LVO) (17,9% berbanding 8,1%), derajat *stroke* menurut NIHSS lebih berat (skor 8 berbanding skor 5), kadar D-dimer yang lebih tinggi, derajat disabilitas menurut skor Rankin lebih tinggi saat pemulangan (skor 4 berbanding skor 3), dan mortalitas *in-hospital* juga lebih tinggi (19,8% berbanding 6,9%) dibandingkan dengan kelompok *stroke* tanpa COVID-19.²⁴

Temuan yang cukup menarik adalah peningkatan persentase *stroke* iskemik akibat *large vessel occlusion* (LVO) pada pasien *stroke* dengan COVID-19, dan cukup banyak ditemukan pada pasien berusia muda (di bawah 50 tahun).^{13,14,23,24} Terkait peningkatan frekuensi LVO, Khandelwal P, *et al*, menyebutkan bahwa rata-rata insidens LVO pada pasien *stroke* adalah 20-38% di luar konteks COVID-19, namun pada penelitian dari 9 rumah sakit didapatkan insidens LVO sebesar 60% dan beberapa di antaranya terjadi pada usia muda dan semuanya mengalami peningkatan *marker inflamasi*.¹³ Fridman S, *et al*, mendapati kejadian LVO 2 kali lipat dibanding studi-studi serupa sebelumnya, dengan insidens 46,9% pada semua kelompok umur.¹⁴ Fraiman, *et al*, mendapatkan hasil bahwa 105 dari 226 (46,5%) pasien *stroke* dengan COVID-19 mengalami LVO.²³ Terakhir, Perry R, *et al*, menemukan pada pasien *stroke* iskemik yang menjalani pemeriksaan CT atau MR angiografi, proporsi kejadian LVO multipel lebih banyak ditemukan pada kelompok *stroke* dengan COVID-19 dibandingkan kelompok

stroke tanpa COVID-19 (17,9% versus 8,1% dengan $p < 0,03$). Sedangkan persentase LVO tunggal kurang lebih sama antara kelompok studi dan kontrol.²⁴

Terkait kejadian *stroke* pada usia muda, Khandelwal P, *et al*, menyebutkan bahwa 8 dari 53 total kasus LVO atau sekitar 19% terjadi pada usia di bawah 50 tahun (32 – 46 tahun), sejalan dengan Oxley, *et al*, yang mendapati sejumlah kasus LVO pada pasien COVID-19 yang berusia kurang dari 50 tahun.¹³ Fridman S, *et al*, juga mendapati bahwa sebanyak 29 dari 160 kasus *stroke* terjadi pada usia di bawah 50 tahun, dan 42,9% di antaranya tidak memiliki faktor risiko ataupun komorbid sebelumnya. Kelompok usia muda ini juga memiliki frekuensi hipertensi paling rendah (20,7%), fibrilasi atrium paling rendah (0%), dan penyakit jantung koroner paling rendah (3,4%), jika dibandingkan dengan kelompok usia lain; peningkatan kadar troponin jantung yang tinggi pada sebagian besar pasien (71,4%) menimbulkan hipotesis keterlibatan kerusakan miokard akut yang mencetuskan *stroke*, dalam kasus COVID-19 kerusakan yang dimaksud adalah miokarditis.¹⁴ Sebagian besar kasus *stroke* pada COVID-19 adalah *stroke* kriptogenik, sehingga mendukung pendapat bahwa *stroke* timbul akibat proses hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 tanpa memandang usia dan faktor risiko sebelumnya. Pendapat ini didukung oleh data penelitian bersangkutan, yaitu tidak adanya faktor risiko kardiovaskular selain peningkatan D-dimer yang mencapai 4 kali lipat pada sebagian besar pasien.²³ Studi-studi ini masih belum dapat menjelaskan secara pasti mengapa *stroke* dan COVID-19 terjadi pada usia muda, sehingga masih perlu diteliti lebih lanjut.

Mekanisme Hubungan COVID-19 dengan Penyakit Serebrovaskular

Eksresi reseptor ACE2 banyak ditemukan pada sel tubuh mamalia, termasuk manusia, misalnya di epitel jalan napas, parenkim paru, ginjal, usus halus, endotel pembuluh darah dan sistem saraf pusat.^{18,25} Sedangkan virus SARS-CoV-2 memiliki beberapa jenis protein pada permukaan selnya, salah satunya adalah *spike protein* yang dapat berikatan dengan reseptor ACE2. Berkat kemampuan berikatan dengan reseptor ACE2, virus ini dianggap memiliki *cellular tropism* pada sel-sel manusia.¹⁸



Mekanisme neuroinvasi virus SARS-CoV-2 ke sistem saraf pusat diperkirakan terjadi melalui 2 jalur, yaitu *trans-synaptic pathway* dan melalui sawar darah otak. Pada mekanisme *trans-synaptic pathway*, transmisi terjadi secara *retrograde* dari saraf perifer menuju ke sistem saraf pusat. Virus menyerang dan menginvasi nervus olfaktorius di perifer, kemudian berpindah di sepanjang akson melalui mikrotubulus dan menyeberangi celah sinap dengan mekanisme eksositosis dan endositosis, hingga mencapai sistem saraf pusat. Mekanisme kedua yang mungkin adalah melalui sawar darah otak, virus dalam sirkulasi mencapai sistem saraf pusat dan menginvasi endotel pembuluh darah secara langsung karena adanya ekspresi reseptor ACE2.²⁵

Invasi virus SARS-CoV-2 ke sel-sel tubuh akan mencetuskan respons inflamasi, pada endotel pembuluh darah akan terjadi *endothelitis* yang menyebabkan terganggunya mikrosirkulasi. Inflamasi juga menyebabkan terjadinya kondisi hiperkoagulasi yang merupakan faktor risiko tromboemboli. Komplikasi tromboemboli diperberat oleh kondisi hipoksia pada pneumonia COVID-19. Teori mekanisme tersebut didukung oleh adanya temuan berupa edema dan hiperemia pada struktur otak dan sejumlah *thrombotic microangiopathy* pada otopsi jenazah pasien yang meninggal akibat COVID-19.²⁵

Secara umum proses patofisiologi yang mungkin menimbulkan gangguan pada sistem saraf pusat:²⁵

- **Hypoxia-Induced Brain Injury**
Hipoksia akibat pneumonia pada COVID-19 yang berkepanjangan dapat menyebabkan penumpukan toksin akibat metabolisme anaerob dan menyebabkan kerusakan pada saraf.²⁵
- **Immune-Mediated Brain Injury**

Badai sitokin sering terjadi pada COVID-19, menyebabkan aktivasi sel-sel proinflamasi lebih lanjut, *vascular leakage*, dan kaskade koagulasi intravaskular.²⁵

- **Cerebrovascular Injury**
Ikatan virus dengan reseptor ACE2 pada endotel pembuluh darah otak dapat meningkatkan tekanan intraluminal yang menyebabkan rentan perdarahan. Hal ini dapat diperburuk oleh adanya kondisi hiperkoagulasi, trombositopenia, dan hipoksia.²⁵

Reseptor ACE2 pada endotel pembuluh darah sawar darah otak yang diduduki oleh virus dapat menyebabkan kerusakan sawar darah otak. Gangguan regulasi reseptor ACE2 juga dapat menyebabkan angiotensin meningkat dan menyebabkan peningkatan tekanan darah yang terlokalisir dan fibrosis.²¹

Pengaruh COVID-19 terhadap Tatalaksana Penyakit Serebrovaskular

Penanganan *stroke* di era pandemi COVID-19 terbagi menjadi tiga tahap. Tahap pertama adalah manajemen pra-hospital yang dimulai sejak keluarga pasien menghubungi pihak *emergency medical system* terkait adanya pasien dengan kecurigaan *stroke* akut. Evaluasi kondisi pasien dimulai melalui telepon, termasuk skrining COVID-19. Pihak *emergency medical system* kemudian menyampaikan kepada pihak rumah sakit yang dituju. Pengangkutan dan penatalaksanaan pasien *stroke* akut di era pandemi COVID-19 tetap mengikuti prinsip *onset-to-door time* ≤ 3 jam, *door-to-imaging time* ≤ 25 menit, dan *door-to-needle time* ≤ 60 menit. Pasien akan ditangani oleh petugas dengan APD lengkap. Tahap kedua adalah hospitalisasi, pasien akan menjalani pemeriksaan terkait masalah neurologis, tanda-tanda vital, pemeriksaan penunjang radiologi, dan evaluasi apakah pasien termasuk dalam kandidat terapi

trombolisis dengan rTPA untuk *stroke* iskemik. Skrining COVID-19 dapat dilakukan pada tahap ini jika data skrining belum diperoleh pada tahap pertama. Pasien yang memiliki risiko COVID-19 dan pasien yang sulit dievaluasi misalnya karena mengalami penurunan kesadaran atau tidak ada kerabat akan dianggap sebagai kasus suspek sampai terbukti bukan COVID-19 melalui pemeriksaan *swab* nasofaring. Tahap ketiga adalah pasca-hospitalisasi, yaitu *monitoring* pasien, perencanaan pulang, dan edukasi pasien serta keluarga serta merencanakan *follow up*.²⁶

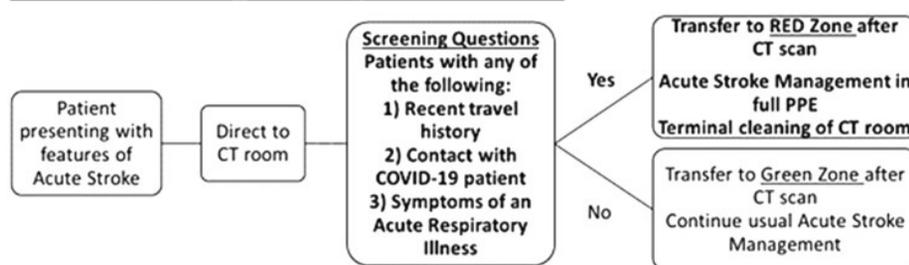
Paliwal, *et al*, memberikan gambaran alur penatalaksanaan pasien COVID-19 di Singapura sebagai berikut:²⁷

- Instalasi gawat darurat dibagi menjadi menjadi zona merah dan zona hijau untuk memisahkan pasien berpotensi COVID-19 dengan pasien yang tidak. Tenaga medis menggunakan APD sesuai zona.
- Pasien dengan suspek *stroke* akut yang tiba di IGD diposisikan di zona merah sampai terbukti tidak. Dilakukan *early imaging* dengan *CT scan*.
- Dilakukan skrining COVID-19 pada pasien, kemudian pasien ditempatkan sesuai risiko COVID-19. Pasien yang memiliki risiko COVID-19 ditempatkan di zona merah dan dianggap kasus suspek hingga terbukti tidak dengan pemeriksaan *swab* nasofaring.
- Tatalaksana *stroke* akut dilaksanakan sebagaimana mestinya dengan memperhatikan zonasi dan pemakaian APD.

Baracchini, *et al*, memberikan gambaran alur penanganan pasien *stroke* akut di Italia sebagai berikut:²⁸

- Pasien dicurigai *stroke* akut yang tiba di instalasi gawat darurat dievaluasi dini oleh petugas dengan APD lengkap. Termasuk skrining terhadap COVID-19.
- Pasien *stroke* akut yang sudah diketahui terkonfirmasi COVID-19 menjalani pemeriksaan *CT scan* dengan alat *mobile* di luar instalasi gawat darurat. Jika pasien mengalami *stroke* akibat sumbatan pembuluh darah besar, pasien menjalani tatalaksana endovaskuler, namun petugas harus terlebih dahulu memberitahu petugas di unit intervensi agar mempersiapkan APD. Sumbatan pembuluh darah kecil ditatalaksana di

Patients brought in by ambulance



Gambar. Algoritme penanganan *stroke* di Instalasi Gawat Darurat Singapura pada pandemi COVID-19.²⁷



ruang rawat khusus untuk COVID-19.

- Pasien suspek COVID-19 menjalani evaluasi *swab* nasofaring dan sambil menunggu hasil dilakukan evaluasi sesuai pasien terkonfirmasi COVID-19. Jika hasil *swab* positif, pasien menjalani perawatan sebagaimana pasien terkonfirmasi COVID-19, jika hasil *swab* negatif, pasien dapat menjalani perawatan di ruang rawat biasa.

Baracchini, *et al*, mendapati bahwa pada pandemi COVID-19 terdapat penurunan jumlah kasus *stroke* minor dan *transient ischemic attack* (TIA), keterlambatan *onset-to-door* dan *door-to-treatment times* untuk penanganan *stroke* mayor di Venice, Italia; dikhawatirkan karena masyarakat dan dokter keluarga sedang berfokus pada COVID-19, sehingga mengabaikan gejala-gejala ringan.²⁸ Padahal *stroke* adalah kondisi gawat darurat, dengan *golden period* dalam tatalaksananya.^{27,28}

Penelitian-penelitian mendapatkan kecenderungan pasien dengan gejala *stroke* ringan enggan berobat karena situasi pandemi COVID-19.^{13,14,22,23} Khandelwal P, *et al*, mendapatkan bahwa 17 dari 66 pasien LVO tiba di instalasi gawat darurat sudah dalam keadaan *near-complete infarcts* yang terlambat untuk trombektomi. Hal ini mendukung hipotesis bahwa pasien dengan gejala *stroke* ringan dan *onset* dini mungkin tidak mau pergi ke fasilitas kesehatan karena khawatir terpapar COVID-19.¹³ Penelitian Fridman S, *et al*, mendukung hipotesis bahwa beberapa pasien dengan gejala *stroke* ringan memilih untuk di rumah saja pada era pandemi COVID-19; hanya 3 dari 11 pasien muda dengan LVO yang *eligible* untuk menjalani trombektomi mekanik.¹⁴ Srivastava PK, *et*

al, dan Perry S, *et al*, menyebutkan bahwa meningkatnya kejadian *stroke* derajat berat adalah karena pasien COVID-19 dengan gejala *stroke* ringan mungkin tidak melaporkan kondisinya dan memilih berdiam diri di rumah karena pandemi.^{22,24}

Penurunan pasien *stroke* di era pandemi COVID-19 juga dilaporkan oleh Rinkel LA, *et al*, dan Paliwal P, *et al*.^{27,29} Rinkel LA, *et al*, membandingkan jumlah pasien yang datang ke instalasi gawat darurat dengan suspek *stroke* pada 2 periode, yaitu periode 7 minggu puncak *outbreak* COVID-19 (16 Maret 2020 – 3 Mei 2020) dan periode 7 minggu tepat sebelum *outbreak* COVID-19 (21 Oktober 2019 – 8 Desember 2019). Didapatkan hasil penurunan jumlah pasien suspek *stroke* yang datang ke instalasi gawat darurat pada periode puncak *outbreak* COVID-19 (309 pasien) dibandingkan sebelum COVID-19 (407 pasien); penurunan sebesar 24%.²⁹ Hasil serupa dilaporkan oleh Paliwal PR, *et al*, bahwa secara umum didapatkan penurunan jumlah pasien *stroke* akut yang ditangani di fasilitas kesehatan, yaitu 206 pada periode sebelum pandemi COVID-19 dan 144 saat pandemi COVID-19.²⁷ Namun, baik Rinkel LA, *et al*, maupun Paliwal, *et al*, tidak menemukan keterlambatan yang bermakna dalam tatalaksana *stroke* akut.^{27,29} Lain halnya dengan Srivastava, *et al*, yang mendapatkan keterlambatan tatalaksana *stroke* iskemik akut dengan COVID-19 dibandingkan kelompok *stroke* tanpa COVID-19, yaitu:²²

- *door-to-imaging*: (rerata 55 menit berbanding 35 menit)
- *door-to-needle*: (rerata 58,5 menit berbanding 46 menit)
- *door-to-endovascular therapy*: (rerata 114 menit berbanding 90 menit)

Keterlambatan tatalaksana *stroke* akut, khususnya di awal pandemi COVID-19 dikaitkan dengan terbatasnya alat pelindung diri (APD) dan juga keterbatasan personel rumah sakit akibat karantina pasca-terpapar pasien COVID-19, serta waktu untuk mempersiapkan APD bagi para petugas medis dan mensterilkan ruangan pencitraan dan ruangan intervensi.^{22,30} Hal tersebut dapat sangat memengaruhi *outcome* mengingat *stroke* adalah kondisi gawat darurat dengan jendela emas (*golden period*) dalam tatalaksananya; makin lama durasi dari evaluasi menuju tatalaksana dapat meningkatkan risiko mortalitas.^{22,27,28}

SIMPULAN

Persentase kejadian *stroke* pada pasien COVID-19 bervariasi. Didapatkan risiko mortalitas yang lebih tinggi pada pasien *stroke* dengan COVID-19 dibandingkan pasien *stroke* tanpa COVID-19. Pasien COVID-19 yang mengalami *stroke* rata-rata memiliki karakteristik usia tua, memiliki kondisi hiperkoagulasi, COVID-19 dengan gejala berat, memiliki lebih dari satu faktor risiko/predisposisi. Penelitian lebih lanjut diperlukan terkait meningkatnya kejadian *stroke* akibat LVO pada pasien COVID-19 dan kejadian *stroke* pada pasien COVID-19 usia di bawah 50 tahun.

Penurunan pasien *stroke* yang datang ke instalasi gawat darurat diduga akibat khawatir terpapar COVID-19. Tatalaksana *stroke* di era pandemi COVID-19 di beberapa pusat kesehatan lebih lambat karena perlunya pemeriksaan dan tatalaksana pencegahan tambahan; di lain pihak *stroke* merupakan kondisi gawat darurat dengan jendela terapi sempit.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 Situation Report-1. 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 Situation Report-46. 2021.
3. Al Samman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emergency Med*. 2020;38(11):2444-54.
4. Orsucci D, Caldarazzo lenco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: A review. *Drugs in Context*. 2020;9:1-12.
5. Azer S. COVID-19: Pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*. 2020;37:100738.
6. Zubair A, McAlpine L, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Zubair AS. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018.
7. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
8. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. COVID-19: Clinical features. *UpToDate* [Internet]. 2021 [cited 27 March 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>



9. Tsai P, Lai W, Lin Y, Luo Y, Lin Y, Chen H, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chinese Med Assoc.* 2020;84(1):3-8.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/394/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Stroke. 2019.
11. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal.* 2020;5:e000431. DOI: 10.1136/svn-2020-000431
12. Yaghy S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;51:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
13. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw A, Piano M, et al. Incidence, characteristics and outcomes of large vessel stroke in Covid-19: An International Multicenter Study. *Neurosurg.* 2021;89(1):35-41.
14. Fridman S, Bullrich MB, Ruiz AJ, Costantini P, Shah P, Just C, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19 – systematic review and newly reported cases. *Neurology* 2020;95(24):3373-85. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010851.
15. Qureshi AD, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19 an analysis of 27676 patients. *Stroke* 2021;52:905–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786
16. 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 Neurology* 2020;77(6):683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
17. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, et al. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke* 2020;51:227–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031265
18. Altable M, de la Serna J. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? *Brain Behav Immun Health.* 2020;6:100092.
19. 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. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
20. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104984 DOI:10.1016
21. Mishra S, Choueka M, Wang Q, Hu C, Visone S, Silver M, et al. Intracranial hemorrhage in COVID-19 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(4):105603.
22. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, Xu H, Rutan C, Alger HM, et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19. *Stroke* 2021;52:00-00.
23. Fraiman P, Godeiro Junior C, Moro E, Cavallieri F, Zedde M. COVID-19 and cerebrovascular diseases: A systematic review and perspectives for stroke management. *Frontiers in Neurology* 2020;11:574694. DOI: 10.3389/fneur.2020.574694.
24. Perry R, Smith C, Roffe C, Simister R, Narayanamoorthi S, Marigold R, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: A UK multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2020;92(3):242-8.
25. Zubair A, McAlpine L, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurology.* 2020;77(8):1018.
26. Lengkong, Warouw F, Kembuan M. Penanganan stroke iskemik akut di masa pandemi COVID-19. *EClinic.* 2021;9(1):224-30.
27. Paliwal P, Tan B, Leow A, Sibi S, Chor D, Chin A, et al. Impact of the Covid-19 pandemic on hyperacute stroke treatment: Experience from a comprehensive stroke centre in Singapore. *Stroke* 2021;52.
28. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan A, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1003-5.
29. Rinkel LA, Prick JCM, Sombroek NMA, Sombroek NMA, Burggraaff J, Groot AE, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care. *J Neurol.* 2021;268(2): 403–8.
30. AHA/ASA. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke.* 2020;51(6):1910-2.