

Faktor Risiko, Gangguan Hemoreologi dan *Outcome* pada Pasien Stroke Iskemik Pasca Pandemi *Corona Virus Disease (COVID-19)* di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Risk Factors, Hemoreological Disorders and Outcome in Post-Pandemic Corona Virus Disease (COVID-19) Ischemic Stroke Patients at dr. Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh

Syahrul^{1*}, Imran¹, Vivi Keumala Mutiawati²

¹Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin

²Bagian/KSM Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin
Jl. Teungku Moh. Daud Beureueh No.108, Bandar Baru, Kec. Kuta Alam, Kota Banda Aceh

*E-mail: syahrulsp@usk.ac.id

Abstrak

Gangguan hemoreologi berupa peningkatan kadar D-dimer dan penurunan nilai INR pada pasien stroke dengan *Corona Virus Disease (COVID-19)* merupakan faktor potensial penyebab perubahan sirkulasi serebral, sehingga dibutuhkan strategi baru dalam manajemen stroke fase akut dan pasca stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko, gangguan hemoreologi, dan *outcome* pada pasien stroke iskemik pasca pandemi COVID-19 dengan metodologi *cross sectional study*. Penelitian dilakukan pada tahun 2022 di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh terhadap penderita stroke iskemik yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala, usia 45–75 tahun, dengan seluruh pasien dilakukan pemeriksaan hemoreologi darah. Dijumpai 90 pasien stroke iskemik, terdiri dari 52 laki-laki dan 38 perempuan, dengan faktor risiko hipertensi 79%, diabetes melitus 39%, penyakit jantung 9%, dan riwayat stroke 16%. Hasil pemeriksaan D-dimer adalah 1124.7 ± 1293.0 , dan INR 1.1 ± 0.2 , dengan analisis *one way ANOVA* tidak menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan *outcome* fungsional stroke ($p > 0.05$). Berdasarkan uji korelasi hanya D-dimer yang menunjukkan hubungan bermakna dengan *outcome* stroke iskemik (koefisien korelasi -0.220 , $p = 0.037$), di mana makin tinggi kadar D-Dimer maka makin jelek *outcome* stroke iskemik, demikian juga sebaliknya.

Kata kunci: COVID-19, D-dimer, INR, *Outcome*, Stroke Iskemik

Abstract

Hemorheological disorders in the form of increased D-dimer levels and decreased INR values in stroke patients with Corona Virus Disease (COVID-19) are potential factors causing changes in cerebral circulation so that new strategies are needed in the management of acute and post-stroke strokes. The study aims to determine risk factors, hemorheological disorders, and outcomes in ischemic stroke patients after the COVID-19 pandemic using a cross sectional study methodology. The research was conducted in 2022 at dr. Zainoel Abidin Banda Aceh on ischemic stroke patients as evidenced by a CT scan of the head, aged 45–75 years, and all patients underwent blood hemorheology examinations. There were 90 ischemic stroke patients, consisting of 52 men and 38 women, with risk factors for hypertension 79%, diabetes mellitus 39%, heart disease 9%, and history of stroke 16%. D-dimer test result was 1124.7 ± 1293.0 , INR 1.1 ± 0.2 with one way ANOVA analysis showed no difference based on functional stroke results ($p > 0.05$). Based on the correlation test only for D-dimer which showed a significant relationship with ischemic stroke outcome (correlation coefficient -0.220 , $p = 0.037$), the higher the D-Dimer level the worse the ischemic stroke outcome or vice versa.

Keywords: COVID-19, D-dimer, INR, *Outcome*, Ischemic Stroke

1. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung iskemik dan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia (WHO, 2020). Untuk menurunkan prevalensi, morbiditas, mortalitas, dan kecacatan akibat stroke, program penanganannya harus dilaksanakan secara komprehensif terutama pada era pandemi dan pasca *corona virus disease* (COVID-19). Manajemen komprehensif stroke harus dilakukan secara terpadu dan holistik sejak fase akut (Lip dkk., 2022), dengan prinsip tatalaksana perawatan stroke dengan sumber daya manusia yang handal (Rodgers dkk., 2021). Pada era pandemi COVID-19, tatalaksana stroke (terutama stroke akut) harus menggunakan *protected code stroke* (Johansson and Wild, 2010; Norrving dkk., 2018).

Faktor risiko yang dapat menimbulkan stroke terdiri dari faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Boot dkk., 2020). Faktor yang dapat dimodifikasi antara lain hipertensi, diabetes melitus, profil lipid, konsumsi alkohol, dan merokok, sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi terdiri atas usia dan jenis kelamin (Boehme dkk., 2017). Faktor-faktor tersebut selain menyebabkan pembentukan aterosklerosis (Bentzon dkk., 2014) sebagai penyebab utama penyakit stroke, juga dapat menyebabkan terjadinya viskositas/kekentalan darah yang dapat memperburuk kejadian stroke (Arboix, 2015). Kondisi peningkatan viskositas/kekentalan darah dapat menyebabkan perlambatan aliran darah otak, perluasan infark, dan perburukan prognosis (Sloop dkk., 2020).

Viskositas/kekentalan darah merupakan keadaan hiperkoagulasi darah, berupa adanya peningkatan kepekatan darah yang berlebihan (Freedman, 2019). Peningkatan viskositas/kekentalan darah dapat menyebabkan peningkatan tekanan aliran darah pada pembuluh arteri jantung yang sama dengan tekanan yang berada di pembuluh arteri otak (Laurent and Boutouyrie, 2015). Cedera jantung dikaitkan dengan kematian dan tingkat keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19 (Santoso dkk., 2020). Viskositas/kekentalan darah pada penderita stroke dapat dilihat berdasarkan hasil pemeriksaan hematologi darah berupa adanya peningkatan kadar hemoglobin, nilai hematokrit, dan jumlah eritrosit dari nilai normal (Nader dkk., 2019).

Infeksi COVID-19 yang menyebar sangat pesat dalam waktu singkat adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pada kasus COVID-19 yang lebih berat dilaporkan memiliki manifestasi neurologik. Kasus berat COVID-19 dengan faktor risiko kardiovaskular memiliki kecenderungan untuk penyakit serebrovaskular (Larson dkk., 2020). 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 (Dmytriw dkk., 2022; Merkler dkk., 2020). SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan badai sitokin karena peningkatan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2), sehingga terjadi hiperkoagulasi dan peningkatan kejadian trombotik vaskuler pada pasien COVID-19 (Larson dkk., 2020). Sekitar 6% pasien yang masuk rumah sakit dengan diagnosis COVID-19 menderita stroke, 80% diantaranya stroke iskemik akut (Shakil dkk., 2022). Perubahan hemoreologi pada penderita stroke dengan COVID-19 merupakan faktor potensial yang terjadi pada sirkulasi serebral (Vogrig dkk., 2020).

Banyak penelitian yang melaporkan terjadinya gangguan hemoreologi, diantaranya peningkatan kadar D-dimer dan penurunan nilai INR pada penderita COVID-19 (Bos dkk., 2014). Jika terjadi peningkatan gangguan hemoreologi, maka membutuhkan strategi baru dalam manajemen stroke. Studi terbaru menyatakan adanya hubungan infeksi pada pasien SARS-CoV-2 dengan hiperinflamasi, termasuk kejadian badai sitokin dan keadaan hiperkoagulabilitas (Ramos-Araque dkk., 2021). Dari hasil analisis oleh Valencia-Enciso dkk, aktivasi berlebihan dari kedua keadaan tersebut terbukti dengan meningkatnya kadar D-dimer, fibrinogen, CRP, feritin, dan LDH (Kaftan

dkk., 2021). Oleh karena itu penulis melakukan penelitian ini untuk mengetahui faktor risiko, gangguan hemoreologi, dan *outcome* pada pasien stroke iskemik pasca pandemi COVID-19.

2. Metodologi

2.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional study*) yang dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) dengan pengumpulan data sejak Juli hingga September 2022.

2.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik di Ruang Rawat Inap Saraf RSUDZA. Kriteria inklusi meliputi pasien stroke iskemik dengan usia 40–75 tahun yang didiagnosis stroke iskemik serangan pertama yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala, foto thorax, EKG, laboratorium darah hemoreologi lengkap. Pasien dengan penurunan kesadaran atau kelemahan gerak akibat infeksi, dan tumor otak dieksklusi dari penelitian ini

2.3. Analisa Data

Analisa data menggunakan uji statistik t tes dan uji Chi kuadrat dengan perangkat *software* komputer *statistical program for social science* (SPSS).

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Tabel 1 menyajikan karakteristik sampel penelitian. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan *rapid test* PCR, juga tidak diketahui riwayat infeksi COVID-19 sebelumnya pada pasien.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

| No | Karakteristik | Jenis Kelamin | | p |
|----|--------------------------|------------------|------------------|-------|
| | | Laki-laki (n=52) | Perempuan (n=38) | |
| 1 | Umur | 58.8 ± 11.2 | 61.6 ± 11.1 | 0.252 |
| 2 | Onset Stroke | 68.6 ± 79.1 | 87.3 ± 87.8 | 0.292 |
| 3 | TD Sistolik | 150.9 ± 23.9 | 153.2 ± 22.6 | 0.656 |
| 4 | TD Diastolik | 86.4 ± 10.1 | 83.7 ± 10.1 | 0.216 |
| 5 | Indeks Barthel MRS | 60.5 ± 19.6 | 60.8 ± 18.5 | 0.940 |
| 6 | Indeks Barthel KRS | 70.7 ± 17.6 | 71.2 ± 17.7 | 0.892 |
| 7 | Glasgow Coma Scale (GCS) | 14.5 ± 1.6 | 14.8 ± 1.0 | 0.387 |
| 8 | Glasgow Outcome Scale | 3.4 ± 0.6 | 3.4 ± 0.8 | 0.586 |
| 9 | NIHSS MRS | 8.9 ± 4.8 | 8.1 ± 3.3 | 0.353 |
| 10 | NIHSS KRS | 5.9 ± 3.8 | 5.3 ± 3.3 | 0.485 |

Berdasarkan tabel di atas terlihat bahwa umur, onset stroke, tekanan darah, indeks Barthel saat masuk dan keluar rumah sakit, *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Glasgow Outcome Scale* (GOS), Skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat masuk dan keluar rumah sakit, tidak menunjukkan perbedaan antara laki-laki dan perempuan. Karakteristik populasi penelitian terhadap kejadian stroke iskemik paska COVID-19 tidak terlihat perbedaan secara demografi dan gambaran klinis secara umum dari penderita stroke iskemik (Tsivgoulis dkk., 2020).

3.2. Gambaran Faktor Risiko Stroke Iskemik

Gambaran faktor risiko stroke iskemik berdasarkan *outcome* stroke yang baik, menetap dan memburuk dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien stroke yang mempunyai faktor risiko hipertensi mencapai 79%, diabetes melitus (DM) 39%, penyakit jantung 9%, dan pernah mengalami stroke/TIA 16%.

Pasien stroke yang mempunyai faktor risiko hipertensi yang menunjukkan *outcome* baik sejumlah 62%, menetap 13%, dan memburuk 3%. Pasien stroke yang mempunyai faktor risiko DM yang menunjukkan *outcome* baik 31%, menetap 4%, dan memburuk 3%. Pasien stroke yang mempunyai faktor risiko penyakit jantung yang menunjukkan *outcome* baik 6%, menetap 3%, dan memburuk 0%. Sedangkan pasien stroke yang mempunyai faktor risiko stroke/TIA yang menunjukkan *outcome* baik 9%, menetap 6%, dan memburuk (1%).

Tabel 2. Gambaran faktor risiko stroke iskemik

| No | Faktor Risiko Stroke | | Outcome | | | Total | p |
|----|----------------------|-------|----------|----------|----------|----------|-------|
| | | | Baik | Menetap | Memburuk | | |
| 1 | Hipertensi | Ya | 56 (62%) | 12 (13%) | 3 (3%) | 71 (79%) | 0.154 |
| | | Tidak | 11 (12%) | 7 (8%) | 1 (1%) | | |
| 2 | Diabetes Mellitus | Ya | 28 (31%) | 4 (4%) | 3 (3%) | 35 (39%) | 0.083 |
| | | Tidak | 39 (43%) | 15 (17%) | 1 (1%) | | |
| 3 | Penyakit Jantung | Ya | 5 (6%) | 3 (3%) | 0 (0%) | 8 (9%) | 0.433 |
| | | Tidak | 62 (69%) | 16 (18%) | 4 (4%) | | |
| 4 | Stroke/TIA | Ya | 8 (9%) | 5 (6%) | 1 (1%) | 14 (16%) | 0.271 |
| | | Tidak | 59 (66%) | 14 (16%) | 3 (3%) | | |

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan analisis Pearson Chi Square

Secara keseluruhan faktor risiko stroke tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna berdasarkan *outcomenya*; semuanya menunjukkan nilai $p > 0.05$. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa *outcome* stroke tidak berhubungan dengan faktor risikonya. Pencitraan vaskular intra dan ekstrakranial, skor NIHSS dan kombinasinya, serta jenis kelamin wanita dan usia lanjut, mungkin berguna untuk memprediksi *outcome* pada pasien stroke ringan (Mulugeta dkk., 2020).

3.3. Perbedaan Hemoreologi Berdasarkan *Outcome* Stroke Iskemik

Perbedaan hemoreologi berdasarkan *outcome* stroke iskemik dapat dilihat pada Tabel 3. Rerata kadar hemoglobin 13.5 ± 1.9 , jumlah leukosit 11.7 ± 7.1 , jumlah trombosit 292.0 ± 108.5 , aPTT 30.8 ± 9.2 , d-Dimer 1124.7 ± 1293.0 , INR 1.1 ± 0.2 , ureum 35.1 ± 20.5 , kreatinin 1.1 ± 0.6 , kolesterol total 187.1 ± 45.9 , HDL 37.7 ± 12.2 , LDL 127.3 ± 45.5 , trigliserida 140.2 ± 49.7 , dan kadar gula darah 150.1 ± 88 . Hasil analisis *one way* ANOVA, semua faktor hemoreologi tidak menunjukkan perbedaan bermakna berdasarkan *outcome* fungsional stroke ($p > 0.05$). Hanya peningkatan kadar D-Dimer yang menunjukkan nilai yang signifikan terhadap kejadian stroke iskemik paska COVID-19 (Tsvigoulis dkk., 2020).

3.4. Hubungan Faktor Risiko Stroke dengan *Outcome* Stroke

Hubungan antara faktor risiko dengan *outcome* penderita stroke iskemik diperlihatkan pada Tabel 4.

Tabel 3. Perbedaan hemoreologi berdasarkan *outcome* stroke iskemik

| No | Hemoreologi | Outcome | | | | p |
|----|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------|
| | | Baik (n=67) | Menetap (n=19) | Memburuk (n=4) | Rerata (n=90) | |
| 1 | Hemoglobin | 13.4 \pm 2.0 | 13.9 \pm 1.8 | 12.9 \pm 0.7 | 13.5 \pm 1.9 | 0.536 |
| 2 | Jumlah Lekosit | 12.3 \pm 7.9 | 10.1 \pm 3.4 | 9.4 \pm 1.7 | 11.7 \pm 7.1 | 0.402 |
| 3 | Jumlah trombosit | 291.9 \pm 117.9 | 290.9 \pm 78.3 | 298.5 \pm 82.9 | 292.0 \pm 108.5 | 0.992 |
| 4 | aPTT | 31.2 \pm 10.2 | 30.2 \pm 5.6 | 28.7 \pm 2.6 | 30.8 \pm 9.2 | 0.825 |
| 5 | D-Dimer | 1044.7 \pm 1303.4 | 1401.6 \pm 1386.1 | 1100.0 \pm 447.1 | 1124.7 \pm 1293.0 | 0.575 |
| 6 | INR | 1.1 \pm 0.3 | 1.1 \pm 0.2 | 1.3 \pm 0.3 | 1.1 \pm 0.2 | 0.397 |
| 7 | Ureum | 34.9 \pm 21.6 | 34.5 \pm 16.5 | 33.3 \pm 24.8 | 35.1 \pm 20.5 | 0.989 |
| 8 | Kreatinin | 1.6 \pm 4.1 | 3.5 \pm 10.8 | 0.9 \pm 0.5 | 1.1 \pm 0.6 | 0.430 |
| 9 | Kolesterol total | 187.9 \pm 49.9 | 180.3 \pm 33.1 | 206.8 \pm 20.6 | 187.1 \pm 45.9 | 0.562 |
| 10 | HDL | 37.5 \pm 13.1 | 38.5 \pm 9.3 | 37.0 \pm 9.8 | 37.7 \pm 12.2 | 0.951 |
| 12 | LDL | 127.7 \pm 48.9 | 123.1 \pm 35.7 | 140.5 \pm 26.2 | 127.3 \pm 45.5 | 0.781 |
| 13 | Trigliserida | 138.1 \pm 49.8 | 137.4 \pm 46.7 | 189.3 \pm 47.4 | 140.2 \pm 49.7 | 0.130 |
| 14 | Kadar Gula Darah | 142.2 \pm 82.1 | 163.8 \pm 100.1 | 217.8 \pm 115.3 | 150.1 \pm 88.2 | 0.185 |

Keterangan: nilai p dihitung berdasarkan analisis *one way* ANOVA

Tabel 4. Hubungan Faktor Risiko Stroke dengan *outcome* stroke

| No | Faktor Risiko | p | Koefisien Korelasi |
|----|-------------------|-------|--------------------|
| 1 | Hipertensi | 0.064 | -0.196 |
| 2 | Diabetes Mellitus | 0.341 | -0.102 |
| 3 | Penyakit Jantung | 0.423 | 0.086 |
| 4 | Stroke/TIA | 0.109 | 0.170 |

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji koefisien korelasi Pearson

Hasil uji korelasi Pearson, faktor risiko stroke hipertensi, DM, penyakit jantung, dan stroke/TIA tidak menunjukkan hubungan dengan *outcome* stroke ($p > 0.05$). Hipertensi masih merupakan faktor risiko utama pada penelitian paska COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan yang terjadi pada faktor hemoreologi yang mempunyai kontribusi pada proses arteriosklerosis di pembuluh darah intrakranial

3.5. Hubungan Hemoreologi dengan *Outcome* Stroke Iskemik

Tabel 5 di bawah ini memperlihatkan bahwa hanya D-dimer yang menunjukkan hubungan bermakna dengan *outcome* stroke iskemik ($p = 0.037$). Besar koefisien korelasinya adalah -0.220, yang berarti bahwa makin tinggi kadar D-dimer makin jelek *outcome* stroke iskemik atau sebaliknya.

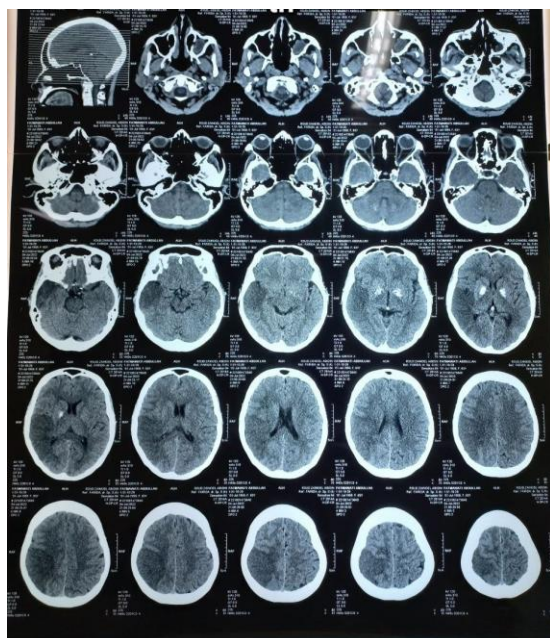
Peningkatan kadar D-Dimer akan menyebabkan gangguan viskositas darah dan mempercepat terjadinya proses arteriosklerosis pembuluh darah otak sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya stroke iskemik

Tabel 5. Hubungan hemoreologi dengan *outcome* stroke iskemik

| No | Faktor Risiko | p | Koefisien Korelasi |
|----|------------------|--------|--------------------|
| 1 | Hemoglobin | 0.982 | 0.002 |
| 2 | Jumlah Lekosit | 0.159 | 0.150 |
| 3 | Jumlah trombosit | 0.488 | -0.074 |
| 4 | aPTT | 0.797 | 0.027 |
| 5 | D-Dimer | 0.037* | -0.220 |
| 6 | INR | 0.224 | -0.130 |
| 7 | Ureum | 0.850 | -0.020 |
| 8 | Kreatinin | 0.466 | -0.079 |
| 9 | Kolesterol total | 0.815 | 0.025 |
| 10 | HDL | 0.517 | -0.069 |
| 11 | LDL | 0.815 | 0.025 |
| 12 | Trigliserida | 0.485 | -0.075 |
| 13 | Kadar Gula Darah | 0.151 | -0.154 |

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji koefisien korelasi Pearson.

Di bawah ini adalah gambaran CT scan kepala 2 (dua) pasien stroke iskemik dengan kadar D-dimer yang tinggi.



Gambar 1. CT scan kepala perempuan usia 63 tahun dengan D-dimer 2.430, tampak lesi hipodensitas di temporoparietal kanan



Gambar 2. CT scan kepala perempuan usia 66 tahun dengan D-dimer >4000, tampak lesi hidensitas di subkortikal kiri

Penelitian ini menunjukkan perubahan yang terjadi hanya pada kadar D-dimer, sedangkan pada faktor risiko lainnya tidak terjadi perubahan. Hal ini terjadi karena pada sampel penelitian ini sangat mungkin telah terjadi infeksi COVID-19 tanpa menunjukkan gejala klinis yang sedang atau berat (Yuan dkk., 2021).

4. Kesimpulan

Faktor risiko utama pasien stroke iskemik adalah hipertensi 79%, diabetes melitus 39%, penyakit jantung 9%, dan pernah mengalami stroke/TIA 16%. Kadar D-dimer menunjukkan hubungan

bermakna dengan *outcome* stroke iskemik pasca COVID-19. Makin tinggi kadar D-dimer makin jelek *outcome* stroke iskemik ataupun sebaliknya.

Daftar Pustaka

- Arboix, A. (2015). Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*, 3(5),418. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.418>
- Bentzon, J.F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*, 114(12), 1852–1866. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- Boehme, A.K., Esenwa, C. & Elkind, M.S.V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Resh*, 120(3),472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Boot, E., Ekker, M. S., Putuala, J., Kittner, S., De Leeuw, F. E., & Tuladhar, A. M. (2020). Ischaemic stroke in young adults: A global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(4),411–417. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>
- Bos, M.J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Ikram, M. A. (2014). Modifiable Etiological Factors and the Burden of Stroke from the Rotterdam Study: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*, 11(4),1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001634>
- Dmytriw, A.A., Dibas, M., Phan, K., Efendizade, A., Ospel, J., Schirmer, C., dkk. (2022). Acute ischaemic stroke associated with SARS-CoV-2 infection in North America. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 93(4), 360–368. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328354>
- Freedman, J. E. (2019). Circulation Research. *Circ Res*, 125(1),5–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315412>
- Johansson, T., & Wild, C. (2010). Telemedicine in acute stroke management: Systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*, 26(2), 149–155. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000139>
- Kaftan, A.N, Hussai, M. K., Algenabi, A. A., Naser, F. H., & Enaya, M. A. (2021). Predictive value of c↓reactive protein, lactate dehydrogenase, ferritin and D-Dimer levels in diagnosing COVID-19 patients: a retrospective study. *Acta Inform Med*, 29(1),45–50. <https://doi.org/10.5455/AIM.2021.29.45-50>
- Larson, A.S., Sayastano, L., Kadirvel, R., Kalimes, D. F., Hasan, A. E., & Brinjikji, W. (2020) . Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: What do we know so far?. *J Am Heart Assoc*, 9(13),1–6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016793>
- Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2015). The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. *Circulation Research*, 116(6),1007–1021. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303596>
- Lip, G.Y.H., Lane, D. A., Lenarczyk, R., Boriani, G., Doehner, W, Benyamin, L. A., dkk. (2022). Integrated care for optimizing the management of stroke and associated heart disease : a position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J*, 43(26),2442–2460.
- Merkler, A.E., Parikh, N. S., Mir, S., Gupta, A., Kamel, H., Lin, E., dkk. (2020). Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*, 1–7. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
- Mulugeta, H., Yehuela, A., Haile, D., Mekonnen, N., Dessie, G., Kassa, G. M., dkk. (2020). Magnitude, risk factors and outcomes of stroke at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective observational study. *EJNPH*, 56(1),1–9. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00173-4>
- Nader, E., Skinner, S., Romana, M., Fort, R., Lemonne, N., Guillo, N., dkk. (2019). Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol*, 10(OCT),1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01329>
- Norrving, B., Barrick, J., Davalos, A., Dichgans, M., Cordonnier, C., Guekht, A., dkk. (2018). Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*, 3(4),309–336. <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>

- Ramos-Araque, M.E., Siegler, J.E., Ribo, M. dkk. (2021). Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurology*, 21(1),1–11. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>
- Rodgers, M.L., Fox, E., Abdelhak, T., Franker, L. M., Johnson, B. J., Kirchner-Sullivan, C., dkk. (2021). Care of the Patient with Acute Ischemic Stroke (Endovascular/Intensive Care Unit-Postinterventional Therapy): Update to 2009 Comprehensive Nursing Care Scientific Statement: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke*, 52(5):e198–e210. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000358>
- Santoso, A., Pranata, R., Wibowo, A, Al-Farabi, M.J. dkk. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company 's public news and information', *American Journal of Emergency Medicine*, (January), 1–6.
- Shakil, S.S., Emmons, B. s., Rutan, C., Wachok, J., Navi, B., Sharma, R., dkk. (2022). Stroke among Patients Hospitalized with COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*, 53(3),800–807. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035270>
- Sloop, G.D., Mast, Q. D., Pop, G., Weidman, J. J., & Cyr, J. A. S. (2020). The Role of Blood Viscosity in Infectious Diseases. *Cureus*, 12(2),e7090. <https://doi.org/10.7759/cureus.7090>
- Tsivgoulis, G., Katsanos, A. H., Ornello, R., & Sacco, S. (2020). Ischemic Stroke Epidemiology during the COVID-19 Pandemic: Navigating Uncharted Waters with Changing Tides. *Stroke*, 51(7),1924–1926. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030791>
- WHO. (2020). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Yuan, B., Yang, T., Yan, T., Cheng, W., & Bu, X. (2021). Relationships Between D-Dimer Levels and Stroke Risk as Well as Adverse Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*, 12,670730.