



Gambaran Faktor Risiko Penderita Stroke dengan COVID-19 di RSUP DR. M. Djamil Padang

Musrizal Adli¹, Restu Susanti², Gusti Revilla³, Afriwardi⁴, Dedi Sutia⁵, Eldi Sauma⁶

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁵ Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁶ Departemen Ilmu Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Stroke merupakan penyakit dengan angka kematian tertinggi kedua di dunia. Pada masa pandemi COVID-19 berbagai temuan neurologis termasuk stroke ditemukan pada penderita COVID-19. Terjadinya stroke pada pasien COVID-19 dipicu keadaan hiperinflamasi dan hiperkoagulasi yang umum terjadi pada pasien COVID-19.

Objektif: Mengetahui gambaran faktor risiko penderita stroke dengan COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020-Desember 2021.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode cross sectional menggunakan data rekam medis pasien yang terdiagnosis stroke dengan COVID-19. Pengambilan sampel dengan metode total sampling. Analisis data secara univariat untuk mencari distribusi frekuensi dan bivariat menggunakan uji fisher exact untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan penyakit stroke pada pasien COVID-19.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan 381 pasien stroke. Pasien stroke dengan COVID-19 sebanyak 36 orang (9,4%). Stroke iskemik dengan COVID-19 sebanyak 26 orang (72,22%) dan stroke hemoragik dengan COVID-19 sebanyak 10 orang (27,78%). Kelompok usia terbanyak ≥ 65 tahun (47,2%) dan lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (55,5%). Urutan faktor risiko mulai dari yang terbanyak yaitu hiperkoagulasi, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, dan riwayat penyakit jantung. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara hipertensi dengan terjadinya stroke dengan COVID-19.

Kesimpulan: Frekuensi pasien stroke dengan COVID-19 sebesar (9,4%). Pasien umumnya mengalami gangguan koagulasi, ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer. Pada penelitian ini terdapat hubungan antara faktor risiko hipertensi dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19.

Kata kunci: Stroke iskemik, Stroke hemoragik, COVID-19

Abstract

Background: Stroke is the second leading highest mortality rate in the world. During the COVID-19 pandemic, various neurological findings including stroke in patient with COVID-19 disease. Stroke in COVID-19 patients is triggered by hyperinflammation and hypercoagulability which are common in COVID-19 patients.

Objective: To describe the risk factors of stroke on COVID-19 Patients hospitalized in DR. M. Djamil Padang during Maret 2020-Desember 2021 period.

Methods: This study used a cross-sectional method using medical record data of patients diagnosed with stroke in COVID-19 patients. The sample was taken using the total sampling method. The data analysis was conducted Univariate to find the frequency distribution and bivariate using the Fisher's exact test to determine the relationship between risk factors and stroke in COVID-19 patients.

Results: The result of study were 381 patients strokes. There are 36 patients strokes with COVID-19. Patient ischemic stroke with COVID-19 were 26 (72,22%) and hemorrhagic stroke with COVID-19 were 10 (27,78%). The most age group is ≥ 65 years old (47,2%) and the gender are more male (55,5%). The sequence of risk factors starting from the most is hypercoagulation, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, and history of heart disease. This study showed relationship between hypertension and the occurrence of stroke in COVID-19 patients.

Conclusion: The frequency of stroke in COVID-19 patient is 9,4%. Patient generally had coagulation disorders which are showed by increased D-dimer values. This study also showed the relationship between hypertension and the occurrence of stroke in COVID-19 patients while other risk factors have no relationship.

Keyword: Ischemic stroke, Hemorrhagic stroke, COVID-19

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Faktor risiko stroke terdiri dari faktor risiko yang dapat dimodifikasi, faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, dan infeksi COVID-19 yang baru-baru ini dimasukkan menjadi faktor risiko stroke oleh banyak literatur.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Frekuensi pasien stroke dengan COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebesar (9,4%). Pasien umumnya mengalami gangguan koagulasi, ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer. Pada penelitian ini terdapat hubungan antara faktor risiko hipertensi dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19 sedangkan faktor risiko lain tidak memiliki hubungan.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +62 82386478853

E-mail: musrizaladli@yahoo.co.id

ARTICLE INFORMATION

Received: Februari 8th, 2023

Revised: June 15th, 2023

Available online: September 19th, 2023

Pendahuluan

Stroke adalah sindrom klinis yang ditandai dengan adanya defisit neurologis fokal atau global yang secara cepat dan berlangsung selama minimal 24 jam atau menyebabkan kematian yang disebabkan oleh kejadian vaskuler.¹ Stroke terjadi ketika pembuluh darah otak mengalami penyumbatan atau pecah sehingga mengakibatkan sebagian otak tidak mendapatkan pasokan darah yang membawa oksigen yang diperlukan yang mengakibatkan kematian sel atau jaringan.²

Berdasarkan data dari *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2019 menunjukkan stroke menjadi penyakit dengan angka kematian tertinggi kedua dan urutan ketiga gabungan penyebab kematian usia dini disertai angka kehilangan waktu produktifitas akibat disabilitas (kecacatan).³ Jumlah penderita stroke di dunia pada tahun 1990 adalah 54,7 juta orang dan meningkat menjadi 101,5 juta orang pada tahun 2019 dengan jumlah penderita stroke di asia sebanyak 58,1 juta orang pada tahun tersebut.³ Data di Indonesia menunjukkan terjadinya peningkatan angka kejadian stroke setiap tahunnya. Prevalensi penyakit stroke berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 meningkat dibandingkan tahun 2013. Prevalensi stroke permil meningkat dari 7% tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018.⁴

Secara umum faktor risiko stroke dikategorikan menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu hipertensi, diabetes melitus (DM), dislipidemia, obesitas, diet, gaya hidup sedentari, riwayat penyakit jantung, merokok, konsumsi alkohol, dan penggunaan obat.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah

penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).⁶ COVID-19 diketahui awalnya menyerang saluran pernapasan, namun sekarang ini manifestasi klinisnya beragam diantaranya penyakit jantung, hati, pencernaan, dan kelainan neurologis.⁷ Kelainan neurologis yang perlu mendapat perhatian khusus karena morbiditas dan mortalitasnya yang dapat ditekan jika ditangani secara cepat dan tepat adalah penyakit stroke, sehingga dapat mengurangi dampak buruk akibat stroke tersebut.⁶

Infeksi COVID-19 telah terbukti secara signifikan meningkatkan risiko stroke. Sebuah tinjauan oleh panel organisasi stroke dunia melaporkan bahwa risiko stroke iskemik pada pasien yang terinfeksi COVID-19 adalah sekitar 5%, sedangkan stroke hemoragik terkait COVID-19 jauh lebih jarang terjadi daripada stroke iskemik.⁸ Sementara itu berdasarkan tinjauan literatur yang dilakukan oleh *American Heart Association* (AHA) pada bulan April tahun 2020, proporsi pasien COVID-19 yang terkena stroke iskemik adalah sebesar 4,9 %.⁹

Pada pasien COVID-19 dapat terjadi peningkatan D-dimer akibat peningkatan respon inflamasi, sehingga menyebabkan darah menjadi mudah membeku. Walaupun peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 disebabkan oleh banyak faktor, namun sering terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat. Sejak 1990, tes D-dimer digunakan untuk pemeriksaan trombotik untuk menilai adanya abnormalitas kejadian trombotik yang juga berkaitan dengan stroke.¹⁰ Penelitian Herick *et al* (2020) menyatakan bahwa terjadinya peningkatan D-dimer ialah indikator gangguan koagulasi yang kerap ditemui pada penderita COVID-19.¹¹

Peningkatan risiko stroke iskemik pada pasien

COVID-19 terjadi secara multifaktorial yaitu melalui aktivasi koagulasi dan jalur inflamasi yang salah satunya tercermin dalam peningkatan konsentrasi D-dimer.¹² Hiperkoagulasi merupakan gangguan pembekuan darah yang melibatkan pembekuan darah secara berlebihan, seperti pada pembuluh darah. Hiperkoagulasi adalah kejadian umum pada infeksi COVID-19, dimana suatu studi menunjukkan hingga 20-55% pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit mengalami gangguan koagulasi.⁸

Hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19 menyebabkan peningkatan aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin berlebihan. Gangguan koagulasi pada COVID-19 menyebabkan keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan tromboemboli vena maupun arteri.¹³ Sementara itu kejadian stroke hemoragik pada pasien yang terinfeksi COVID-19 umumnya disebabkan oleh peningkatan terjadinya perdarahan intraserebral akibat kerusakan endotel pada pasien COVID-19 yang memicu terjadinya koagulopati.^{14,15,16}

Stroke pada pasien COVID-19 harus mendapat perhatian yang besar selama pandemi global COVID-19, hal ini dikarenakan kecacatan dan kematian substansial yang dapat terjadi ketika kedua kondisi tersebut terjadi secara bersamaan.¹² Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Perry *et al* pada tahun 2021 mengungkapkan bahwa stroke iskemik yang terkait dengan COVID-19 lebih parah daripada pada pasien stroke tanpa COVID-19 dengan studi di New York, yang melaporkan stroke yang lebih parah pada 32 pasien COVID-19 dengan skor NIHSS (*National Institute Health Stroke Scale*) median =19 dibandingkan 46 pasien kontrol kontemporer tanpa infeksi COVID-19 (skor NIHSS median= 8).¹⁷

Dari data tersebut dilihat bahwa pada masa pandemi COVID-19 ini faktor risiko stroke tidak hanya berupa faktor-faktor risiko terjadinya stroke pada saat sebelum pandemi COVID-19 terjadi. Beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan risiko terjadinya stroke pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Sehingga infeksi COVID-19 dikategorikan sebagai salah satu faktor risiko penyebab terjadi stroke. Data terbaru mengenai gambaran faktor risiko stroke dengan COVID-19 di RSUP M. Djamil Padang juga masih belum ada. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai gambaran faktor risiko pada penderita

stroke dengan COVID-19 yang dirawat di RSUP M.Djamil Padang yang diharapkan sebagai langkah penting dalam hal pencegahan dan tatalaksana stroke kedepannya.

Metode

Penelitian dilakukan di bagian rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini menggunakan metode cross sectional menggunakan data rekam medis pasien yang terdiagnosis stroke dengan COVID-19. Pasien dinyatakan stroke dengan COVID-19 jika: i) pasien masuk ke Rumah Sakit dengan COVID-19 kemudian terkena stroke; ii) pasien datang dengan stroke dengan hasil positif COVID-19 saat skrining.

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien stroke dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang periode Maret 2020 sampai dengan Desember 2021 yaitu sebanyak 36 orang. Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi yaitu pasien stroke dengan COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Teknik pengambilan sampel adalah dengan total sampling yaitu, teknik pengambilan sampel dengan semua anggota populasi dijadikan sebagai sampel. Faktor risiko yang ditinjau, yaitu usia, jenis kelamin, hiperkoagulasi, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, dan riwayat penyakit jantung.

Analisis data secara univarian untuk mencari distribusi frekuensi dari variabel yang diteliti. Data tersebut nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan analisis data bivariat menggunakan uji *fisher exact* untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan penyakit stroke pada pasien COVID-19.

Penelitian ini telah lolos kaji etik menurut surat keterangan lolos kaji etik dengan No: LB.02.02/5.7/401/2022.

Hasil

Pengambilan data rekam medis dilakukan bulan September-Oktober 2022 dan didapatkan subjek penelitian sebesar 36 pasien.

Tabel 1. Distribusi frekuensi pasien stroke dengan COVID-19 pada pasien yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Jumlah Pasien Stroke	Jumlah Pasien Stroke dengan COVID-19	Persentase
381	36	(9,4%)

Berdasarkan tabel 1, dapat dilihat bahwa frekuensi kejadian stroke dengan COVID-19 pada pasien rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah sebanyak 36 (9,4%) orang dari seluruh pasien stroke di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Tabel 2. Distribusi frekuensi jenis stroke dengan COVID-19

Jenis Stroke	Frekuensi	Persentase
Stroke iskemik dengan COVID-19	26	72,22%
Stroke hemoragik dengan COVID-19	10	27,78%
Total	36	100%

Berdasarkan tabel 2, dapat dilihat bahwa frekuensi kejadian stroke dengan COVID-19 pada pasien rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang lebih banyak mengalami stroke dengan jenis stroke iskemik dengan COVID-19 (72,22%)

Tabel 4 Karakteristik nilai D-dimer

Variabel	Median	Rerata	SD	Min	Maks
D-dimer	1717,50	2762,78	2661,817	147	10000
D-dimer Stroke Iskemik	1816,00	2695,23	2612,490	147	10000
D-dimer Stroke Hemoragik	1683,00	2938,40	2923,654	476	10000

Berdasarkan tabel 4 rerata nilai D-dimer sebesar $2762,78 \pm 2661.817$ ng/mL. Nilai D-dimer terendah pada penelitian ini adalah 147 ng/mL

Tabel 5. Distribusi Frekuensi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi pada pasien stroke dengan COVID-19

Faktor risiko	Stroke iskemik dengan COVID-19	Stroke hemoragik dengan COVID-19	Total (%)
Kelompok Usia			
< 35 tahun	1 (3,8%)	0 (0%)	1 (2,8%)
35-44 tahun	1 (3,8%)	1 (10%)	2 (5,6%)
45-54 tahun	4 (15,4%)	3 (30%)	7 (19,4%)
55-64 tahun	8 (30,8%)	1 (1%)	9 (25%)
≥ 65 tahun	12 (46,2%)	5 (50%)	17 (47,2%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	14 (53,8%)	6 (60%)	20 (55,5%)
Perempuan	12 (46,2%)	4 (40%)	16 (44,5%)

Berdasarkan tabel 5, hasil penelitian menunjukkan bahwa gambaran distribusi usia pasien stroke dengan COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang terbanyak berada pada kelompok usia ≥65 tahun yaitu 47,2% dan lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (55,5%). Berdasarkan jenis stroke, pasien

dibandingkan stroke hemoragik dengan COVID-19 (27,78%).

Tabel 3. Distribusi Frekuensi peningkatan kadar D-dimer.

Faktor risiko	Stroke iskemik dengan COVID-19	Stroke hemoragik dengan COVID-19	Total
Peningkatan D-dimer			
Iya	24 (92,3%)	9 (90%)	33 (91,6%)
Tidak	2 (7,7%)	1 (10%)	3 (8,4%)

Berdasarkan tabel 3 hasil penelitian didapatkan data bahwa terdapat peningkatan nilai D-dimer pada sebagian besar (91,6%) pasien stroke dengan COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

dan tertinggi adalah 10000 ng/mL. Berdasarkan jenis stroke, rerata nilai D-dimer pada stroke iskemik adalah 2695,23 ng/mL dan stroke hemoragik 2938,40 ng/mL.

stroke iskemik dengan COVID-19 dan stroke hemoragik dengan Covid-19 terbanyak juga berada pada kelompok usia ≥ 65 tahun (46,2% dan 50%) dan berdasarkan jenis kelamin pasien stroke iskemik dengan COVID-19 dan stroke hemoragik dengan COVID-19 terbanyak juga pada jenis kelamin laki-laki (53,8% dan 60%).

Tabel 6 Distribusi Frekuensi faktor risiko yang dapat dimodifikasi pada pasien stroke dengan COVID-19

Faktor risiko	Stroke iskemik dengan COVID-19	Stroke hemoragik dengan COVID-19	Total (%)
Hipertensi			
Iya	12 (38,5%)	9 (90%)	19 (58,3%)
Tidak	14 (61,5%)	1 (10%)	17 (41,7%)
Diabetes Melitus			
Iya	8 (30,8%)	2 (20%)	10 (27,8%)
Tidak	18 (69,2%)	8 (80%)	26 (72,2%)
Dislipidemia			
Iya	10 (38,5%)	4 (40%)	14 (38,9%)
Tidak	5 (19,2%)	3 (30%)	8 (22,2%)
Tidak ada data	11 (42,3%)	3 (30%)	14 (38,9%)
Obesitas			
Iya	5 (23,8%)	4 (40%)	9 (25%)
Tidak	21 (76,2%)	6 (60%)	27 (75%)
Riwayat Penyakit Jantung			
Iya	5 (23,8%)	1 (10%)	6 (16,7%)
Tidak	21 (76,2%)	9 (90%)	30 (83,3%)

Berdasarkan tabel 6, hasil penelitian menunjukkan faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi pada pasien stroke dengan COVID-19 terbanyak adalah hipertensi (58,7%), kemudian diikuti oleh dislipidemia (38,9%), DM (27,8%), obesitas, dan adanya penyakit jantung (16,7%). Pada Stroke Iskemik dengan COVID-19, hasil menunjukkan faktor risiko yang dapat

dimodifikasi tertinggi adalah hipertensi dan dislipidemia (28,5%), diikuti diabetes melitus (30,8%), obesitas dan riwayat penyakit jantung (23,8%). Sedangkan Pada Stroke hemoragik dengan COVID-19, hasil menunjukkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi tertinggi yaitu hipertensi (90%), dislipidemia dan obesitas (40%), diikuti diabetes melitus (20%), dan riwayat penyakit jantung (10%).

Tabel 7. Hubungan faktor risiko dengan kejadian stroke pada penderita stroke dengan COVID-19

Faktor Risiko	Tipe stroke		Total	<i>p-value (Fisher exact test)</i>
	Stroke Iskemik	Stroke Hemoragik		
Ddimer				
Abnormal	24 (92,3%)	9 (90%)	33	0,545
Normal	2 (7,7%)	1 (10%)	3	
Hipertensi				
Ya	12 (38,5%)	9 (90%)	21	0,024
Tidak	14 (61,5%)	1 (10%)	15	
Diabetes Melitus				
Ya	8 (30,8%)	2 (20%)	10	0,689
Tidak	18 (69,2%)	8 (80%)	26	
Dislipidemia				
Ya	10 (38,5%)	4 (40%)	14	0,100
Tidak	5 (19,2%)	3 (30%)	8	
Tidak ada data	11 (42,3%)	3 (30%)	14	
Obesitas				
Ya	5 (23,8%)	4 (40%)	6	0,226
Tidak	21 (76,2%)	6 (60%)	30	
Riwayat Penyakit Jantung				
Ya	5 (23,8%)	1 (10%)	6	0,655
Tidak	21 (76,2%)	9 (90%)	30	

Berdasarkan tabel 7, hasil penelitian menunjukkan faktor risiko stroke yang

berhubungan dengan kejadian Stroke pada pasien COVID-19 adalah hipertensi dengan nilai

($p=0,024$; $p<0,05$). Faktor risiko lain pada penelitian ini tidak memiliki hubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19 yang ditandai dengan nilai $p>0,05$.

Pembahasan

Distribusi Frekuensi Kejadian Stroke dengan COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Pada periode Maret 2020-Desember 2021 terdapat 381 kasus stroke. Jumlah tersebut mengalami penurunan dari penelitian terakhir yang dilakukan oleh emeraldo di RSUP Dr. M. Djamil padang pada tahun 2014 yang berjumlah 488 pasien stroke rawat inap. Sementara itu data dari kememkes menunjukkan peningkatan angka kejadian stroke permil dari tahun 2013 (7%) menjadi 10,9% pada tahun 2018.⁴

Penurunan angka kejadian stroke di rumah sakit selama pandemi COVID-19 sendiri tidak terlepas dari perilaku masyarakat yang cenderung menghindari paparan SARS-CoV 2 dari pada mengobati gejala-gejala penyakit yang sudah muncul.²¹ Selain itu sempat adanya kebijakan pembatasan pelayanan kesehatan dalam kondisi gawat darurat membuat masyarakat semakin takut untuk mengobati penyakit kronis seperti stroke.²² Sementara itu penurunan jumlah kunjungan pasien stroke ke rumah sakit juga dapat diakibatkan oleh berhasilnya program pemerintah dalam program pengendalian penyakit kronis selama beberapa tahun terkahir.²³

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 381 pasien, frekuensi pasien stroke dengan COVID-19 di RSUP Dr.M.Djamil Padang pada periode tersebut berjumlah 36 orang (9,4%). Hasil tersebut tidak jauh berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Elsheshiny *et al* didapatkan kejadian stroke dengan COVID-19 sebesar 19% di Mesir.²⁴ Pada infeksi COVID-19 adanya efek sitopatik dari virus diikuti dengan disregulasi sistem imun tubuh dapat menyebabkan terjadinya peradangan yang berat, termasuk inflamasi dan badai sitokin yang menyebabkan terjadinya COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) atau trombosis.²⁵ Peradangan dan kerusakan pada pembuluh darah tersebut dapat meningkatkan permeabilitas dari sawar darah otak, sehingga virus dapat dengan mudah masuk ke dalam SSP.⁷

Distribusi Frekuensi Kejadian Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik Pada Pasien Stroke

dengan COVID-19 yang Dirawat di RSUP Dr. M Djamil Padang

Berdasarkan jenis stroke dari 36 orang tersebut, 26 (72,2%) dari pasien tersebut adalah penderita stroke iskemik dengan COVID-19 dan 10 (27,8%) adalah penderita stroke hemoragik dengan COVID-19. Hal ini sejalan dengan peneliian yang dilakukan katz *et al*.²⁶

Stroke iskemik merupakan salah satu manifestasi SSP yang paling sering terjadi pada pasien COVID-19. Hal tersebut diakibatkan oleh banyaknya pasien COVID-19 yang mengalami hiperkoagulabilitas dan keadaan protombik. Respon imun yang cukup sering terjadi pada pasien COVID-19 terhadap infeksi SARS-CoV 2 umumnya memicu keadaan kaskade koagulasi dan disfungsi endotel yang dapat memicu terjadinya stroke pada pasien COVID-19 terutama stroke iskemik.²⁷

Distribusi Frekuensi Faktor Risiko Stroke dengan COVID-19 Pada Penderita Stroke dengan COVID-19 yang Dirawat Inap di RSUP Dr.M.Djamil

Hasil penelitian didapatkan data bahwa dari 36 pasien stroke dengan COVID-19 terdapat 33 (91%) pasien dengan nilai D-dimer yang abnormal. Hal ini sejalan dengan penelitian Thambas *et al*, stamm *et al*, dan kurnianto *et al* dimana pada penelitian tersebut pasien-pasien stroke dengan COVID-19 umumnya juga mengalami peningkatan nilai D-dimer.²⁶ Berdasarkan karakteristiknya, rata-rata nilai D-dimer pada penelitian ini adalah $2762,78 \pm 2661.817$ ng/mL dengan nilai minimal 147 ng/mL dan maksimal 10000 ng/mL. Hal ini juga tidak jauh berbeda dari penelitian yang dilakukan Utomo *et al* dengan rerata nilai D-dimer pada penelitian tersebut adalah 3.480 ± 3.370 dengan nilai D-dimer minimal 200 ng/mL dan maksimal 12500 ng/mL.¹⁸

Peningkata kadar D-dimer merupakan salah satu penanda terjadinya koagulopati. D-dimer sebagai penanda terjadinya inflamasi juga berkorelasi dengan risiko terjadinya penyakit kronis seperti stroke.¹² Pada penderita COVID-19 berat respon imun yang terjadi secara berlebihan dan adanya badai sitokin sistemik yang dapat ditandai dengan peningkatan nilai D-dimer dan berisiko menyebabkan penyakit stroke.²⁸ Selain itu keberagaman nilai D-dimer pada penelitian ini

dapat disebabkan oleh tingkat keparahan infeksi COVID-19 yang diderita pasien. Efek sitopatik dan disregulasi imun yang berbeda antara tiap individu ketika terkena infeksi COVID-19 juga mempengaruhi nilai pemeriksaan hematologi dari pasien COVID-19.⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi pasien stroke dengan COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang terbanyak berada pada usia ≥ 65 tahun yaitu 47,2%. Hal ini sejalan dengan penelitian Nanonni *et al* dengan rata-rata usia 65,3 tahun.¹⁹ Banyaknya frekuensi kejadian stroke pada kelompok usia tersebut dikarenakan adanya penurunan sistem imun tubuh diikuti dengan adanya proses degeneratif dan banyaknya penyakit komorbid yang rentan di usia tersebut. Proses penuaan dapat menyebabkan kemunduran fungsi pembuluh darah, termasuk pembuluh darah otak.¹⁸

Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kejadian stroke dengan COVID-19 pada laki-laki (55,5%) dan perempuan (44,5%). Distribusi terbanyak terdapat pada laki-laki yang menderita stroke iskemik yaitu sebanyak 14 orang. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Utomo *et al* yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara laki-laki dan perempuan dan distribusi terbanyak juga terjadi pada laki-laki yang menderita stroke iskemik.¹⁸ Laki-laki yang terinfeksi COVID-19 lebih berpeluang mengalami komplikasi lebih parah dan mortalitas yang lebih tinggi. Hal ini karena perempuan dalam sistem imunnya memiliki keunggulan yakni sistem kekebalan adaptif dan juga perbedaan jumlah kromosom x yang berperan penting dalam kekebalan pada microRNA.^{30,31} Sementara itu tidak terdapatnya perbedaan yang signifikan pada kejadian stroke dengan COVID-19 antara laki-laki dan perempuan dapat disebabkan karena penyebab kejadian stroke multifaktorial.³²

Berdasarkan hasil penelitian, faktor risiko yang dapat dimodifikasi tertinggi pada penelitian ini adalah hipertensi (52,8%). Hal ini sejalan dengan penelitian Nanonni *et al* dimana pada penelitian tersebut faktor risiko stroke dengan COVID-19 yang berkaitan dengan vaskular tertinggi juga berada pada hipertensi (62,4%).^{19,29}

Hipertensi merupakan salah satu faktor pencetus utama terjadinya stroke. Pada penderita

hipertensi terdapat beberapa gangguan fisiologis yang dapat memicu terjadinya stroke. Gangguan yang terjadi diantaranya yaitu perubahan aliran darah serebral, perubahan struktur pembuluh darah serebral, peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi barorefleks.³³ Pada penderita COVID-19 kejadian hipertensi dapat disebabkan oleh respon independen terhadap keadaan inflamasi yang terjadi serta melalui mekanisme yang dapat terjadi melalui pengikatan spike protein dari SARS-CoV-2 ke reseptor (ACE2).¹⁸

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dislipidemia (38,9%) merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi kedua setelah hipertensi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhatia *et al* (26,1%).²⁹ Abnormalitas nilai lipid dapat menimbulkan aterosklerosis. Aterosklerosis terjadi karena adanya kerusakan pada endotel pembuluh darah sehingga mengakibatkan perubahan dari permeabilitas endotel pembuluh darah.³⁴ Pada pasien COVID-19, saat infeksi virus terjadi, kolesterol dalam membran sel juga memainkan peran penting ketika virus memasuki sel inang.³⁵

Pada penelitian ini DM menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi terbanyak ketiga. Angka kejadian DM pada penelitian ini adalah 27,8%. Hal ini sejalan dengan penelitian Bhatia *et al* (23,2%) dan Nanonni *et al* (36,7%).^{29,19} Diabetes melitus dapat menyebabkan penderita COVID-19 memiliki derajat penyakit COVID-19 yang lebih berat. Tingginya kadar gula darah dapat menghambat proses imunitas tubuh dan meningkatkan replikasi dari SARS-CoV-2. Pada penderita DM yang berat juga akan terjadi peningkatan ROS dan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang dapat memperburuk prognosis dari infeksi COVID-19 pada penderita DM.³⁶

Hasil penelitian ini juga menunjukkan obesitas menjadi faktor risiko terbanyak ke-4 (25%). Hal ini sejalan dengan penelitian Thambas *et al* (10%).²⁰ Penderita COVID-19 dengan obesitas lebih berisiko mengalami komplikasi medis yang lebih besar dan prognosis yang lebih buruk. Obesitas juga meningkatkan risiko terjadinya penyakit tidak menular yang menjadi faktor risiko dari terjadinya stroke seperti diabetes melitus, gangguan kardiovaskular, dan sering muncul bersamaan dengan mereka dalam satu individu.³⁷ Pada orang obesitas, terdapatnya jaringan lemak secara berlebihan di dalam tubuh

juga dapat mengakibatkan kesulitan dalam aliran darah dan peningkatan risiko terjadinya penyumbatan yang dapat meningkatkan kejadian stroke.³⁸

Hasil penelitian ini juga menunjukkan faktor risiko riwayat penyakit jantung sebesar 16,7%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhatia et al (25,5%).²⁹ COVID-19 dapat merusak otot jantung dan memengaruhi fungsi jantung. Sel-sel jantung memiliki reseptor ACE-2, tempat virus corona menempel sebelum memasuki sel. Kerusakan jantung juga dapat disebabkan oleh peradangan akibat COVID-19.³⁹ Selain itu denyut jantung yang tidak teratur pada penderita atrial fibrilasi mengakibatkan ketidakaturan pada aliran darah dan secara insidental dapat menimbulkan pembentukan gumpalan darah.⁴⁰

Hubungan faktor risiko dengan kejadian stroke pada penderita stroke dengan COVID-19 yang dirawat RSUP Dr.M.Djamil padang pada masa pandemi COVID-19

Pada penelitian ini yang memiliki hubungan bermakna sebagai faktor risiko stroke hanya hipertensi ($p=0,024;p<0,05$). Faktor risiko lain pada penelitian ini tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19 ($p>0,05$).

Nilai D-dimer sebagai salah satu penanda terjadinya koagulasi yang sering mengalami gangguan pada pasien COVID-19. Pada penelitian ini abnormalitas nilai D-dimer tidak berhubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sutomo *et al* pada pasien stroke dengan COVID-19 di RSUD Kota Bekasi. Hal tersebut dapat disebabkan oleh keadaan lain yang juga terjadi pada pasien COVID-19 seperti sepsis dan ARDS. Kejadian sepsis dan ARDS pada pasien COVID-19 dapat mempengaruhi nilai D-dimer sehingga hal tersebut dapat menjadi faktor perancu dalam peningkatan nilai D-dimer selain gangguan koagulasi yang terjadi pada pasien COVID-19.¹⁸ Selain itu cukup beragamnya nilai D-dimer pada penelitian dan sedikitnya sampel yang di dapat juga dapat menjadi alasan ketidakberhubungan nilai D-dimer dengan faktor risiko stroke pada pasien COVID-19 pada penelitian ini.

Hipertensi merupakan salah satu faktor pencetus utama terjadinya kejadian stroke. Pada

penelitian ini hipertensi memiliki hubungan bermakna dengan kejadian stroke ($p=0,024;p<0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al*.⁴¹ Hipertensi merupakan komorbid terbanyak yang ditemukan pada pasien COVID-19. Hipertensi merupakan penyebab peningkatan tekanan darah perifer sehingga mengakibatkan sistem hemodinamik yang buruk serta terjadinya penebalan pembuluh darah yang diikuti dengan hipertrofi dari otot jantung.

Penderita COVID-19 juga lebih berisiko mengalami hipertensi akibat dari respon independen terhadap inflamasi yang terjadi diikuti mekanisme yang terjadi melalui pengikatan spike protein dari SARS-CoV-2 ke reseptor ACE-2 yang terdapat di pembuluh vaskular sehingga menghambat degradasi dari angiotensin II yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah dan menstimulasi NADH yang menimbulkan vasokonstriksi sehingga mengakibatkan peningkatan dari tekanan darah.¹⁸

Pada penelitian ini faktor risiko DM tidak berhubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utomo *et al*.¹⁸ Diabetes melitus telah diketahui sejak lama menjadi salah satu faktor risiko dari terjadinya stroke. Terjadinya disfungsi endotel dan peningkatan atau penurunan glukosa darah secara tiba-tiba dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan kematian otak secara tiba-tiba.⁴² Disamping itu pengaruh DM terhadap komorbiditas dan komplikasinya terhadap penyakit vaskular pada pasien COVID-19 masih belum diketahui apakah berdiri sendiri atau berkaitan dengan komorbiditas lain.⁴³ Hal ini didukung oleh teori bahwa ACE2 yang merupakan reseptor SARS-CoV-2 dapat ditemukan pada banyak organ. Oleh karena itu pada penelitian ini tidak ditemukannya hubungan antara DM dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19.

Pada penelitian ini juga tidak terdapat hubungan antara faktor risiko dislipidemia dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sutomo *et al*.¹⁸ Dislipidemia sudah lama diketahui sebagai faktor risiko stroke melalui mekanisme terbentuknya aterosklerosis pada serebrovaskular. Selain itu pada pasien COVID-19 cukup seringnya terjadi peningkatan LDL yang

diakibatkan interaksi makrofag dan meningkatnya sitokin proinflamasi serta degradasi lipid akibat inflamasi.¹⁸ Tidak terdapatnya hubungan antara dislipidemia dengan terjadinya stroke pada pasien COVID-19 dapat diakibatkan keadaan aterosklerosis juga dapat disebabkan oleh banyak hal diantaranya hipertensi, DM, obesitas dan respon inflamasi pada pasien COVID-19.³⁵

Pada penelitian ini obesitas juga tidak berhubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Utomo *et al.*¹⁸ Secara teoritis tingginya kadar lemak dalam darah orang obesitas dapat menyebabkan kesulitan pada aliran darah, peradangan, dan risiko penyumbatan yang berujung pada kejadian stroke.³⁹ Ketidak berhubungan antara faktor risiko obesitas dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19 pada dapat disebabkan oleh faktor perancu peradangan yang diakibatkan oleh kondisi lain yang sering terjadi pada pasien COVID-19 seperti sepsis, ards, maupun kegagalan multi organ.¹⁸

Pada penelitian ini adanya riwayat penyakit jantung juga tidak berhubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Hal ini juga senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Utomo *et al.*¹⁸ Adanya riwayat penyakit jantung telah diketahui menjadi salah satu faktor risiko dari terjadinya penyakit stroke. Jantung sebagai pusat aliran darah di tubuh jika mengalami kerusakan akan menyebabkan aliran darah ke seluruh tubuh menjadi terganggu, termasuk aliran darah ke otak.⁴⁴ Pada penelitian ini tidak terdapatnya hubungan antara riwayat penyakit jantung dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19 mungkin disebabkan oleh faktor perancu penyumbatan aliran darah dan peradangan yang sering terjadi pada pasien penyakit jantung juga sering terjadi pada pasien COVID-19.

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa distribusi frekuensi pasien stroke dengan COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang adalah sebanyak 9,4%. Stroke iskemik merupakan jenis stroke terbanyak. Distribusi usia terbanyak berada pada kelompok usia ≥ 65 tahun dan lebih banyak berjenis kelamin laki-laki. Faktor risiko penderita stroke dengan COVID-19 yang terbanyak ditemukan berturut-turut adalah abnormalitas nilai D-dimer, hipertensi, diabetes

melitus, dislipidemia, obesitas, dan riwayat penyakit jantung. Terdapat hubungan antara faktor risiko hipertensi dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19. Faktor risiko lain pada penelitian ini tidak memiliki hubungan dengan kejadian stroke pada pasien COVID-19.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. VI. Jakarta: InternaPublishing; 2014.
2. Aprianda Ratri. Infodatin Riskesdas: Peningkatan Gaya Hidup Sehat dengan Perilaku "Cerdik". Jakarta Selatan: InfoDATIN; 2019.
3. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917
4. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI. 2019.
5. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Kurnianto A, Tugaworo D, Retnaningsih R, et al. Penyakit Stroke dan Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan Literatur. *Medica Hospitalia J Clin Med*. 2020;7(1A):241-248. doi: 10.36408/mhjcm.v7i1A.458
8. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(4):451-458. doi: 10.1159/000509581.
9. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
10. Mayke Yessy. Kadar D-Dimer Plasma Sebagai Parameter Diagnostik pada Stroke Iskemik Akut di RSUP H. Adam Malik Medan. Tesis. Medan: Universitas Sumatera Utara. 2013.
11. AW Herick, TH Amanda, IS Alice, Handriyani, 2020. Koagulopati pada Coronavirus Disease- 2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. Pontianak: Intisari Sains Medis 2020; 11(3): 749-756. doi: 10.15562/ism.v11i3.766
12. Stamm B, Huang D, Royan R, Lee J, Marquez J, Desai M. Pathomechanisms and Treatment Implications for

- Stroke in COVID-19: A Review of the Literature. *Life (Basel)*. 2022;12(2):207. doi: 10.3390/life12020207.
13. Willim HA, Hardigaloe AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020; 11(3): 749-756. doi: 10.15562/ism.v11i3.766
 14. Silverman M, Devlin M, Krawczyk M. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol*. 2021;78(4):496. 10.1001/jamaneurol.2021.0117
 15. Melmed KR, Cao M, Dogra S, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):953-960. doi: 10.1007/s11239-020-02288-0.
 16. Kvernland A, Kumar A, et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. *Neurocrit Care*. 2021; 34(3):748-759. doi: 10.1007/s12028-020-01077-0.
 17. Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):242-248. doi: 10.1136/jnnp-2020-324927.
 18. Utomo TY. Hubungan Faktor Risiko Terhadap Kejadian Stroke pada Penderita Corona Virus Diseases-2019. 2022;7(4):10.
 19. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2021;16(2):137-149. doi: 10.1177/1747493020972922.
 20. Thambas AT, Lalenoh DCh, Kambey BI. Gambaran Pasien Stroke Iskemik Akut dengan COVID-19 yang Masuk Ruang Perawatan Intensif. *eCL*. 2021;9(1). doi: 10.35790/ecl.v9i1.32302
 21. Dula AN, Gealogo Brown G, Aggarwal A, Clark KL. Decrease in Stroke Diagnoses During the COVID-19 Pandemic: Where Did All Our Stroke Patients Go? *JMIR Aging*. 2020;3(2):e21608. doi: 10.2196/21608.
 22. Uswa R. Pandemi Covid-19, Kunjungan Pasien di Layanan Kesehatan Menurun. Published January 6, 2021. <http://kesmas-id.com/pandemi-covid-19-kunjungan-pasien-di-layanan-kesehatan-menurun/>
 23. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia 2020. Kementerian Kesehatan RI. 2021.
 24. Elsheshiny AH, El Gharieb HA, Sabrh MA. Outcome and characteristics of COVID-19 patients associated with stroke: a multicenter hospital-based study in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2022;58(1):81. doi: 10.1186/s41983-022-00517-2.
 25. Hamidjoyo BP, Wreksoatmodjo BR. Pengaruh Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) terhadap Insidens dan Tatalaksana Penyakit Serebrovaskular. *CDK*. 2021;48(8):6. doi: 10.55175/cdk.v48i8.109
 26. Katz, J. M., Libman, R. B., Wang, J. J., Sanelli, P., Filippi, C. G., Gribko, M., ... & Azhar, S. (2020). Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*, 51(9), e227-e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265.
 27. Rahmawati PL, Tini K, Susilawathi NM, Wijayanti IS, Samatra DP. Pathomechanism and Management of Stroke in COVID-19: Review of Immunopathogenesis, Coagulopathy, Endothelial Dysfunction, and Downregulation of ACE2. *J Clin Neurol*. 2021;17(2):155. doi:10.3988/jcn.2021.17.2.155
 28. Sudira PG. tinjauan pustaka. Published online 2021:6.
 29. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, Srivastava MVP, Vishnubhatla S, Khuranac D. Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. *J Stroke*. 2020;22(3):324-335. doi: 10.5853/jos.2020.02264.
 30. Peckham, H., et al. 2020. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature Communication*. 2020;11(1):1-10. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
 31. Handayani F. Angka Kejadian Serangan Stroke pada Wanita Lebih Rendah daripada Laki-laki. 1(1):5.
 32. Sofyan AM, Sihombing IY, Hamra Y. Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Hipertensi dengan Kejadian Stroke. *Medula*. 2013;1(1):7. doi: 10.33772/medula.v1i1.182
 33. Yonata A, Pratama ASP. Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke. *Medical Journal of Lampung University*. 2016;5(3):5.
 34. Letelay ANA, Huwae LBS, Kailola NE. Hubungan Diabetes Melitus Tipe II dengan Kejadian Stroke pada Pasien Stroke di Poliklinik Saraf RSUD dr. M. Haulussy Ambon Tahun 2016. 2019;12(1):10. doi: 10.30598/molmed.2019.v12.i1.1
 35. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.435
 36. Upadhana PS, Sastrawan IGG, Rahmautami IGAGD, et al. Hubungan antara Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Luaran Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah pada Tahun 2020-2022. *JPDI*. 2022;9(2):100. doi: 10.7454/jpdi.v9i2.774
 37. Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
 38. Hikmah WM, Asyari A. Hubungan antara Obesitas dengan Risiko Stroke. :3.
 39. Kemenkes RI. Gangguan Jantung Setelah infeksi Covid-19 dan Pencegahannya. Kementerian Kesehatan RI. 2022.
 40. Udani G. Faktor Risiko Kejadian Stroke. *Jurnal Kesehatan*. 2013;6(1):9. doi: 10.26630/jkm.v6i1.713
 41. Wang M, Zhang H, He Y, et al. Association Between Ischemic Stroke and COVID-19 in China: A Population-Based Retrospective Study. *Front Med*. 2022;8:792487. doi: 10.3389/fmed.2021.792487
 42. Kusumarini N. The Correlation of Modifiable Risk Factors with Stroke Incidence Hubungan Faktor Risiko yang Dapat Dirubah dengan Kejadian Stroke. Published online 2021.
 43. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan dan Kematian Pasien COVID-19: Meta-Analisis. *Biomedika*. 2021;13(1):83-94. doi: 10.23917/biomedika.v13i1.13544