



2020
PIN PERDOSSI
VIRTUAL CONGRESS

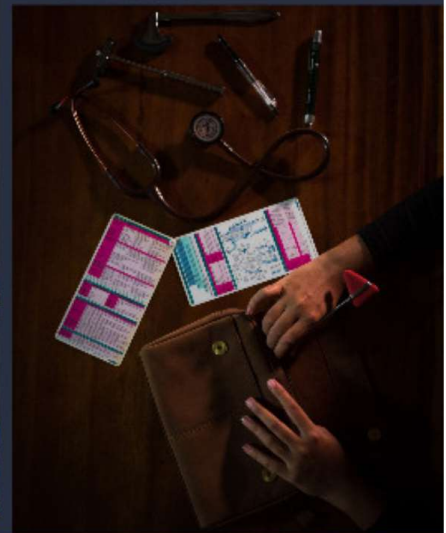
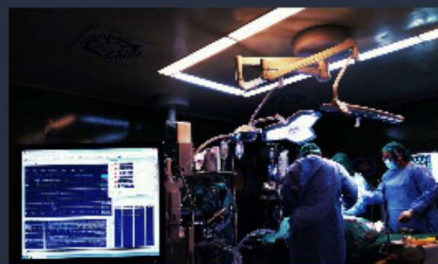
VOLUME 2

BUKU PROSIDING PIN PERDOSSI

VIRTUAL SIMPOSIUM

14,15,21,22 NOVEMBER 2020

Menjawab Tantangan Pelayanan Neurologi
di Era Adaptasi Kebiasaan Baru



EDITOR

DODIK TUGASWORO

AHMAD RIZAL

WINNUGROHO WIRATMAN

ARTHUR H.P. MAWUNTU

AIDA FITHRIE

FASIAH IRFANI FITRI

ADITYA KURNIANTO

VOLUME 2

PROCEEDING BOOK
PIN PERDOSSI

Menjawab Tantangan Pelayanan Neurologi
di Era Adaptasi Kebiasaan Baru

Virtual Symposium

Semarang

Tanggal 14, 15, 21, 22 November 2020



UNDIP PRESS
SEMARANG

PO11. Perbandingan kesintasan pasien glioblastoma dengan IDH1-mutant dan IDH1-wildtype yang mendapatkan kemoterapi temozolomide (<i>Comparison of overall survival between IDH1-mutant and IDH1-wildtype glioblastoma patients with temozolomide chemotherapy</i>)	
Andre Stefanus Panggabean, Rusdy Ghazali Malueka, Kusumo Dananjoyo.....	68
PO12. <i>Anti-Epileptic Drugs and Adherence of Epilepsy Patients During COVID-19 Pandemic in Manado</i> (Kepatuhan Minum Obat Antiepilepsi pada Pasien Epilepsi di Manado pada Masa Pandemi COVID-19)	
Elies Oktaviani, Ferrdy Pratama Wijaya, Arthur Hendrik Philips Mawuntu, Maria Theresia Jasi, Herlyani Khosama.....	75
PO13. <i>A Retrospective Analytic Observational Study Of Acute Stroke In Covid-19 Patients During The Pandemic Era</i> (Studi Observasional Analitik Retrospektif Stroke Akut Pada Pasien Covid-19 Di Era Pandemi)	
Rudi Hermawan, Susi Aulina, Nadra Maricar, Muhammad Akbar.....	81
PO14. <i>Diagnostic Test Of Smell And Taste Impairment In Coronavirus Disease - 2019 Patients At Adam Malik General Hospital Medan</i> (Uji Diagnostik Gangguan Penghidu Dan Pengecapan Pada Pasien Coronavirus Disease-2019 Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan)	
Indah Mutiara Youlpi, Iskandar Nasution, Irina Kemala Nasution.....	89
PO15. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keterlambatan Kedatangan Pasien Stroke Akut Ke Instalasi Gawat Darurat: Penelitian Pada 7 Rumah Sakit Di Indonesia (<i>Factors Affecting Late Arrivals Of Acute Stroke Patients To Emergency Departments: A Study In 7 Hospitals In Indonesia</i>)	
Tanumihardja J, Sitanaya SN, Lonardy GJ, Indahwati N, Aziza RN, Syahidah M, Budiani E, Sitorus D, Hafirain J, Rahim DA, Amalia G, Sholeha RA, Harris SM	95
NASKAH PRESENTASI ORAL LAPORAN KASUS.....	101
PO16. <i>Bilateral Cortical Blindness concomitant with Ataxia due to Bilateral Infarction of the Posterior Circulation: A Case Report</i> (Buta Kortikal Bilateral disertai Ataxia akibat Infark Sirkulasi Posterior Bilateral : Sebuah Laporan Kasus)	
Anastasia Maria Loho, Aldy Sethiono, Stephanie Darmawan, Patricia Lestari Adinata ..	102
PO17. Hipokalsemia Berat Dengan Status Epileptikus Super Refrakter : Laporan Kasus (<i>Severe Hypocalcemia With Super Refractory Status Epilepticus : A Case Report</i>)	
Distya Nugrahening Pradhani, Atitya Fithri Khairani, Sri Sutarni.....	110
PO18. <i>Parent Artery Sacrifice In Giant Dissecting Brain Aneurysm Presenting With Sole Manifestation Of Temporal Lobe Epilepsy</i> (<i>Parent Artery Sacrifice Pada Giant Dissecting Brain Aneurysm Dengan Manifestasi Tunggal Berupa Epilepsi Lobus Temporal</i>)	
Valentina Tjandra Dewi, Kumara Tini, Anna Marita Gelgel Sinardja	115
PO19. <i>Woman Age 36 Years Old With Solid Spinal Schwannoma On Intradura Extramedula: A Case Report</i> (Wanita Usia 36 Tahun Dengan Solid Spinal Schwannoma Pada Intradura Ekstramedula: Sebuah Laporan Kasus)	
Hermanto, Elta Diah Pasmalani, Hexanto Muhartomo	122
PO20. <i>Haloperidol-Induced Reactive Dystonia: A Case Report</i> (Distonia Reaktif Imbas Haloperidol: Sebuah Laporan Kasus)	
Jeffry Foraldy, Stella, Rizal Tumewah, Maria Theresia Jasi, Arthur Hendrik Phillips Mawuntu	128

kepatuhan minum obat pada masa pandemic COVID-19 dilakukan oleh Khabbazi dkk namun pada pasien penyakit reumatik, ditemukan terdapat 10% pasien yang tidak patuh berobat. Meskipun dengan pengukuran yang berbeda, didapatkan hanya sepersepuluh pasien yang menjadi tidak patuh minum obat dalam bentuk yang terbanyak berupa menyetop total obat yang diminum sebelumnya 58,9%.¹²

Subjek penelitian kami didapatkan melalui metode wawancara lewat telepon, sehingga untuk karakteristik lain yaitu beberapa faktor penentu kepatuhan minum obat seperti biaya pengobatan, status ekonomi, frekuensi kunjungan, adanya pengawasan minum obat, dosis frekuensi obat, lamanya minum obat, serta sistem farmasi tidak dievaluasi dalam penelitian ini karena dipikirkan adanya ketidaknyamanan bagi pasien jika dilakukan wawancara yang terlalu lama. Oleh karena itu diperlukan penelitian lain dengan metode yang lebih sesuai untuk meneliti faktor-faktor tadi.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Prof. R. D. Kandou melalui surat nomor 085/EC/KEPK-KANDOU/IX/2020

Pernyataan Penulis

Tidak ada *conflict of interest* dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Kurnia Kusumastuti, Suryani Gunadharma, Endang Kustiowati. Pedoman Tata Laksana Epilepsi. Pusat Penerbitan dan Percetakan Airlangga; 2019. 83–98 hlm.
2. Strom BL, Kimmel SE, editor. Textbook of pharmacoepidemiology. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006. 498 hlm.
3. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy & Behavior*. Juli 2020;108:107122.
4. Alkhotani A, Siddiqui MI, Almunashri F, Baothman R. The effect of COVID-19 pandemic on seizure control and self-reported stress on patient with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. November 2020;112:107323.
5. Faught E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy & Behavior*. November 2012;25(3):297–302.
6. Mawuntu AHP, Khosama H, Mahama CN, Sekeon SAS, Winifred K. Anti-epileptic drugs adherence of epilepsy patients in Indonesia. *Int J Community Med Public Health*. 27 Mei 2020;7(6):2082.
7. Mawuntu AHP, Mahama CN, Sekeon SAS, Winifred K, Khosama H. KEPATUHAN MINUM OBAT ANTIEPILEPSI PADA PASIEN EPILEPSI DI MANADO, INDONESIA. 2019;2(3):6.
8. Permatananda P, Budi Apsari PI, SaktiviHarkitasari. MEDICATION ADHERENCE AND QUALITY OF LIFE AMONG EPILEPSY PATIENTS: A CROSS SECTIONAL STUDY. *Int J Res Granthaalayah*. 30 April 2019;7(4):1–10.
9. Piper K, Richman J, Faught E, Martin R, Funkhouser E, Szaflarski JP, dkk. Adherence to antiepileptic drugs among diverse older Americans on Part D Medicare. *Epilepsy & Behavior*. Januari 2017;66:68–73.
10. Ferrari CMM, de Sousa RMC, Castro LHM. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*. Juni 2013;22(5):384–9.
11. Al-Hanawi MK, Angawi K, Alshareef N, Qattan AMN, Helmy HZ, Abudawood Y, dkk. Knowledge, Attitude and Practice Toward COVID-19 Among the Public in the Kingdom of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Front Public Health*. 27 Mei 2020;8:217.
12. Khabbazi A, Kavandi H, Paribanaem R, Khabbazi R, Malek Mahdavi A. Adherence to medication in patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis*. 7 September 2020;annrheumdis-2020-218756.

PO13. A Retrospective Analytic Observational Study Of Acute Stroke In Covid-19 Patients During The Pandemic Era (Studi Observasional Analitik Retrospektif Stroke Akut Pada Pasien Covid-19 Di Era Pandemi)

Rudi Hermawan¹, Susi Aulina², Nadra Maricar³, Muhammad Akbar⁴

¹MPPDS Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia,

²Staf Pengajar Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia,

Abstract

Introduction : *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the SARS-Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Information about acute stroke in COVID-19 infection is still rare, especially in Indonesia. This study aims to review and provide an overview of the clinical characteristics, diagnosis and clinical outcomes of patients with COVID-19 with and without acute stroke.***Methods:** *A retrospective analytic observational study. Demographic, clinical data, laboratory findings, therapy and clinical outcomes were collected and analyzed, and compared between COVID-19 patients with stroke and without stroke using the Fisher Exact test and the Mann-Whitney U test.* **Result:** *Six (2%) of the 300 COVID-19 patients experienced acute stroke, 4 (66.67%) ischemic stroke patients and 2 (33.33%) hemorrhagic stroke patients. Patients with stroke were older (66 ± 10 years vs 49 ± 16 years, $p < 0.01$) and had a history of cardioserebrovascular disease, and were more likely to have severe COVID-19. The ferritin levels (10044 vs 1200 ng / mL, $p = 0.007$) and D Dimer (52 vs 9 ug / mL, $p = 0.03$) in patients with stroke tended to be higher. One in four patients with ischemic stroke was treated with anticoagulants and three patients were treated with antiplatelets, two of whom died. Two hemorrhagic stroke patients died <48 hours of treatment. Total death 4 (66.67%) of 6 patients with stroke.* **Discussions:** *Acute stroke can be a neurological manifestation of COVID-19. Older age with a history of cardiocerebrovascular disease are risk factors for stroke in COVID-19. Hyperinflammation and hypercoagulation are associated with the incidence of acute stroke in COVID-19. Stroke has a negative impact on patient outcomes.*

Key Words: COVID-19, Hypercoagulable, Hemorrhagic Stroke, Ischemic Stroke.

Abstrak

Pendahuluan : *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi disebabkan oleh virus SARS- Cov-2(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Informasi mengenai stroke akut pada infeksi COVID-19 masih jarang, terutama di Indonesia. Studi ini bertujuan meninjau dan memberikan gambaran mengenai karakteristik klinis, penegakan diagnosis dan luaran klinis pasien dengan COVID-19 dengan dan tanpa stroke akut.* **Metode:** *Studi observasional analitik retrospektif. Data demografi, klinis, temuan laboratorium, terapi dan luaran klinis dikumpulkan dan dianalisa, dan dibandingkan antara pasien COVID-19 dengan stroke dan tanpa stroke menggunakan Fisher Exact test dan Mann-Whitney U test.* **Hasil:** *Enam (2%) dari 300 pasien COVID-19 mengalami stroke akut, 4 (66,67%) pasien stroke iskemik dan 2 (33,33%) pasien stroke perdarahan. Pasien dengan stroke memiliki usia yang lebih tua (66 ± 10 tahun vs 49 ± 16 tahun, $p < 0.01$) dan memiliki riwayat penyakit kardioserebrovaskuler, serta cenderung dengan COVID-19 yang berat. Kadar ferritin (10044 vs 1200 ng/mL, $p= 0.007$) dan D Dimer (52 vs 9 ug/mL, $p= 0,03$) pasien dengan stroke cenderung lebih tinggi. Satu dari 4 pasien stroke iskemik diterapi antikoagulan dan tiga pasien diterapi dengan antiplatelet dua diantaranya meninggal. Dua pasien stroke perdarahan meninggal < 48 jam perawatan. Total kematian 4 (66,67%) dari 6 pasien dengan stroke.* **Diskusi :** *stroke akut dapat merupakan manifestasi neurologis dari COVID-19. Usia tua dengan riwayat penyakit kardioserebrovaskuler merupakan faktor risiko stroke pada COVID. Hiperinflamasi dan hiperkoagulasi dikaitkan dengan kejadian stroke akut pada COVID-19. Stroke memberikan dampak negatif pada luaran pasien.*

Kata kunci : COVID-19, hiperkoagulasi, stroke iskemik, stroke perdarahan.

Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan nama yang ditetapkan oleh WHO pada Februari 2020 untuk penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS- Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2),^{1,2} dan ditetapkan sebagai pandemi pada 11 maret 2020 oleh WHO.³

SARS-Cov-2 memiliki struktur dan mekanisme infeksi yang sama dengan coronavirus lain seperti SARS-Cov (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) dan MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*).^{4,5} SARS-Cov dan SARS-Cov-2 memiliki reseptor yang sama yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2). Diduga virus ini juga bersifat neurovirulen dan neuroinvasif.^{6,7} Berdasarkan penelitian observasional, pasien yang terinfeksi SARS-Cov-2 menunjukkan adanya keluhan nyeri kepala, mual, muntah, mialgia, *dizziness*, hipogeusia, hiposmia dan gangguan kesadaran. Meskipun mekanisme pasti penetrasi SARS-Cov-2 ke sistem saraf belum dipastikan, ada dua kemungkinan yang dapat menjelaskan fenomena tersebut. Pertama, penyebaran hematogen yang memungkinkan virus masuk dari sirkulasi sistemik ke dalam sirkulasi serebral.⁸ Kedua, penyebaran langsung melalui formasi kribiformis dan bulbus olfaktorius.⁹

Dalam situasi pandemi saat ini, pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme patofisiologis dan karakteristik penyakit serebrovaskular terkait COVID-19 serta luarannya menjadi sangat penting karena tidak hanya untuk memperkirakan risiko tetapi juga dapat memandu pengambilan keputusan. Sampai saat ini, informasi mengenai penyakit serebrovaskular akut setelah infeksi COVID-19 masih jarang di Indonesia, khususnya Makassar. Studi ini bertujuan meninjau dan memberikan gambaran mengenai karakteristik klinis, penegakan diagnosis dan luaran klinis pasien dengan COVID-19 dengan dan tanpa stroke akut.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik retrospektif. Sampel diambil dari rekam medis elektronik RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo yang ditelusuri melalui data sensus pasien harian yang teregistrasi di instalasi *Infection Center*. Semua pasien dengan COVID-19 dalam penelitian ini didiagnosis berdasarkan pedoman WHO, ada tidaknya gejala pernapasan, Test SARS-CoV-2 *Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dari usap nasofaring positif dan gambaran *Computed Tomography* (CT) *scan* Thoraks menunjukkan pneumonia sugestif virus.

Karakteristik demografis, catatan klinis, temuan laboratorium, dan temuan CT scan thoraks dan kepala diambil dari rekam medis elektronik pasien COVID-19 yang dirawat antara 1 April dan 31 Agustus 2020. Diagnosis stroke dikonfirmasi dengan CT *scan* kepala. Onset waktu timbulnya penyakit didefinisikan sebagai jarak hari dari munculnya gejala COVID-19 hingga munculnya gejala stroke. Infeksi SARS-CoV-2 dikonfirmasi dengan *rapid test* IgG/ IgM SARS-COV-2 dan test PCR *swab* nasofaring. Kemudian pasien dikelompokkan sebagai COVID-19 berat atau tidak berat berdasarkan kriteria dari *the American Thoracic Society guidelines for community-acquired pneumonia*. Jenis stroke iskemik diklasifikasikan berdasarkan *Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST).

Analisis Statistik

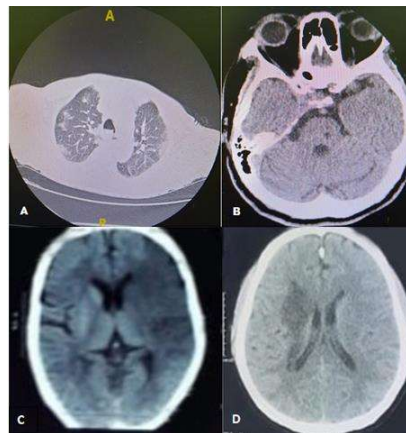
Variabel kontinu digambarkan sebagai *mean* dan *Standard Deviation*, atau sebagai nilai median dan rentang antara pasien dengan atau tanpa onset stroke akut. Variabel kategori disajikan sebagai jumlah dan persentase. Perbedaan frekuensi antar kelompok dibandingkan dengan *Fisher Exact test*. Perbedaan pada nilai median diuji dengan *Mann-Whitney U test*. Analisis statistik dilakukan dengan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 25.0, dengan $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil

Dari 300 pasien terkonfirmasi COVID-19, terdapat 6 (2%) pasien yang mengalami stroke akut setelah infeksi COVID-19. Karakteristik demografi dan klinis dari pasien ditunjukkan pada tabel 1. Dari 6 pasien tersebut, 4 (66,7%) pasien mengalami stroke iskemik dan 2(33,3%) pasien mengalami

perdarahan intraserebral. Usia pasien berkisar antara 51 sampai 77 tahun (*mean* 66 tahun, SD ± 10). Dua (33,3%) pasien perempuan, dan empat (66,7%) pasien laki-laki. Dari 6 pasien yang mengalami stroke, 5 pasien memiliki klinis COVID-19 yang berat disertai gangguan multiorgan seperti kardiomiopati (*Atrial Fibrillation, Congestif Heart Failure*), peningkatan enzim transaminase, *hiperglicemic state*, dan gangguan keseimbangan elektrolit. Nilai NIHSS rata-rata dari keempat pasien stroke iskemik adalah $9,25 \pm 3,5$. Tiga (50%) dari 6 pasien stroke memiliki riwayat hipertensi dan 1 (16,7%) pasien memiliki riwayat stroke 10 tahun yang lalu dengan riwayat polisitemia vera. Empat (66,7%) dari enam pasien memiliki tekanan darah di atas 130/70 mmHg (tertinggi 190/100 mmHg). Durasi rata-rata dari gejala awal infeksi COVID-19 hingga munculnya gejala stroke adalah 3 hari (2-7 hari). Berdasarkan klasifikasi TOAST, dari 4 pasien yang mengalami stroke iskemik, 1 pasien dengan *cardioembolism*, 1 pasien dengan *other demonstrated cause/* kriptogenik (hiperkoagulasi), dan 2 pasien dengan *small occlusion artery*. Untuk gambaran MSCT scan thoraks pasien 4 dan CT scan kepala pasien 1, 2, dan 3 ditunjukkan pada gambar 1.

Satu dari empat pasien stroke iskemik mendapatkan terapi antikoagulan Lovenox 0.6cc/12jam/subcutan; simarc 2mg/24jam/oral. Tiga pasien stroke iskemik mendapatkan terapi antiplatelet dengan aspirin atau clopidogrel. Dua pasien perdarahan intraserebral mendapatkan manitol untuk manajemen peningkatan tekanan intrakranial dan tidak dilakukan pembedahan. Total kematian keseluruhan adalah 66,7% (4/6). Diantara 3 pasien yang diterapi dengan antiplatelet 2 pasien meninggal (66,7%) (2/3). Satu pasien yang mendapat antikoagulan pulang atas permintaan sendiri setelah 10 hari perawatan dengan *modified Rankin Scale* 3. Dua pasien perdarahan intraserebral meninggal < 48 jam perawatan.



Gambar 1. A. MSCT scan thoraks tanpa kontras (potongan axial) pasien 4 tampak *focal ground glass opacity* pada segmen apico lobus superior paru bilateral, menunjukkan adanya infiltrasi. B. CT scan kepala tanpa kontras pasien 1 tampak lesi hipodens kecil (10 HU) pada pons. C. CT Scan kepala tanpa kontras pasien 2 tampak hipodens luas pada hemisfer sinistra (Suspek tromboemboli MCA sinistra). D. CT scan kepala tanpa kontras pasien 3 lesi hipodens hemisfer dekstra.

Tabel 1. Karakteristik demografi dan klinis dari pasien COVID-19 dengan Stroke Akut

	Pasien 1	Pasien 2	Pasien 3	Pasien 4	Pasien 5	Pasien 6
Usia (tahun)	75	60	72	77	51	62
Jenis Kelamin	P	P	L	L	L	L
Riwayat Penyakit	Hipertensi	tidak ada	Hipertensi	Hipertensi, Stroke iskemik 10 tahun, Polisitemia Vera	tidak ada	tidak ada
Gejala klinis Stroke	Hemiparese dextra	Afasia motorik, hemiplegi dextra	Hemiparese sinistra, disartria	Hemiparese dextra, disartria	Kesadaran menurun lateralisasi sinistra	kesadaran menurun lateralisasi sinistra

Gejala klinis COVID	Batuk	Sesak nafas, batuk berdahak, demam	Sesak nafas (index rox: 2,89 risiko tinggi intubasi), demam, sakit kepala	Batuk berdahak, sesak, demam	Sesak nafas, demam	Sesak nafas, demam
Tekanan Darah	190/100 mmHg	130/70 mmHg	145/99 mmHg	130/78 mmHg	140/90 mmHg	150/90 mmHg
Severity COVID	Non Severe	Severe	Severe	Severe	Severe	Severe
Nilai NIHSS	5	13	8	11	7X	7X
CT Scan Thorax	pneumonia bilateral atypical covid	Kardiomegali dengan tanda bendungan paru, tidak tampak GGO dan konsolidasi	pneumonia bilateral atypical covid, efusi pleura bilateral, atherosclerosis aorta	Pneumonia bilateral suspek infeksi virus	-	Pneumonia bilateral (atypical covid), fibrosis segmen lobus medius pulmo dextra
CT Scan Kepala	Infark lakunar pons	Suspek tromboemboli MCA sinistra	Infark hemisfer serebri dextra	Infark lakunar corona radiata sinistra	Perdarahan lobus parietal dextra ± 20cc	Perdarahan ganglia basalis dextra ± 15cc
Tipe Stroke Iskemik	SAO	CE	ODC : hiperkoagulasi	SAO	-	-
Diagnosa Penyerta	Hipertensi grade II	koagulopati covid, AF RVR, CHF, Iskemik hepatitis, DIC severe hypernatremia	koagulopati, hiperglikemia	AF, CAD, moderate protein energy malnutrition	Hiperglikemia, Leukositosis	koagulopati covid, elevasi enzim transaminase, gagal nafas
waktu antara onset covid dan stroke (hari)	4	3	2	7	2	3
Antikoagulan	tidak ada	tidak ada	Lovenox 0,6cc/12jam/sc; simarc 2mg/24jam/oral	tidak ada	tidak ada	tidak ada
Terapi Stroke	aspilet 80mg; atorvastatin 20mg;	aspilet 80mg	-	Aspilet 80mg	manitol	manitol
Luaran Klinis	Pulang mRS 3 (6 hari perawatan)	Meninggal hari ke 2 perawatan	PAPS 10 hari perawatan (mRS 3)	Meninggal hari ke 2 perawatan	Meninggal < 1 hari perawatan	Meninggal 1 hari perawatan

Keterangan : AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CE, cardioembolism; DIC, disseminated intravascular coagulation; MCA, middle cerebral artery; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Score; ODC, other demonstrated cause; PAPS, pulang atas permintaan sendiri; RVR, rapid ventricular respons; SAO, small artery occlusion.

Tabel 2 menunjukkan karakteristik antara pasien COVID-19 dengan stroke dan tanpa stroke. Pasien COVID-19 dengan stroke akut secara signifikan memiliki usia yang lebih tua (66 ± 10 tahun vs 49 ± 16 tahun, $p < 0.01$), dan cenderung dengan kondisi COVID-19 berat (83,33% vs 19,39%, $p < 0.01$). Tidak ada perbedaan proporsi jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan ($p = 0.6$). Dan pasien COVID-19 dengan stroke lebih cenderung memiliki kondisi klinis lain yang mendasari, termasuk hipertensi (50% vs 17,69%, $p = 0.04$), penyakit jantung (33,33% vs 4,76 %, $p = 0.03$), dan riwayat stroke sebelumnya (16,67% vs 1,02%, $p < 0.01$).

Tabel 2. Distribusi Demografi dan klinis Pasien COVID-19 dengan Stroke dan Tanpa Stroke

	total (N=300)	COVID tanpa stroke (N= 294)	COVID dengan stroke (N =6)	P value*
Usia (mean ± SD)	50±16	49±16	66±10	< 0.01
Usia (tahun) n (%)				
< 60	206 (68,67)	205 (69,73)	1 (16,67)	
>60	94 (31,33)	89 (30,27)	5 (83,33)	
Jenis kelamin n (%)				0.6
Laki- laki	163 (54,33)	159 (54,08)	4 (66,67)	
Perempuan	137 (45,67)	135 (45,92)	2 (33,33)	
Covid n (%)				<0,01

Berat	62 (20,67)	57 (19,39)	5 (83,33)	
Ringan	238 (79,33)	237 (80,61)	1 (16,67)	
Riwayat Penyakit n(%)				
Hipertensi	55 (18,33)	52 (17,69)	3 (50)	0.04
Diabetes	26 (8,67)	26 (8,84)	0	0.4
Stroke	4 (1,33)	3 (1,02)	1 (16,67)	< 0.01
Jantung	16 (5,33)	14 (4,76)	2 (33,33)	0.03
Keganasan	20 (6,67)	20 (6,80)	0	0.5
Ginjal	19 (6,33)	19 (6,46)	0	0.7

Data usia ditampilkan dalam mean \pm SD, n/N (%); nilai P mengindikasikan perbedaan antara pasien COVID dengan Stroke dan COVID tanpa Stroke, dengan $P < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik; * uji Fisher Exact;

Tabel 3 menunjukkan temuan laboratorium pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa stroke akut. Pasien COVID-19 dengan stroke akut secara signifikan memiliki jumlah leukosit yang lebih tinggi ($17,3 (11-29,6)$ vs $9,7 (8,5-19) \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.04$), dan terdapat peningkatan jumlah Neutrofil (91% (88-97) vs (86% (53-92), $p = 0.02$). Pasien COVID-19 dengan stroke memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah (2% (2-4) vs 7% (2-33), $p=0.01$), dan nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) yang lebih tinggi (38 (21-49) vs 8 (2-30), $p < 0.01$). Selain itu, pasien COVID-19 yang mengalami stroke akut secara signifikan memiliki kadar ferritin yang lebih tinggi dari pasien tanpa stroke (median 10044 (1470-28901) vs 1200 (17-27774) ng/mL, $p < 0.007$), akan tetapi kadar CRP dan prokalsitonin tidak berbeda secara statistik. Pasien dengan stroke juga memiliki kadar D-Dimer yang lebih tinggi (52 (4-68) vs 9 (0-45) ug/mL, $p = 0.03$). Tidak ada perbedaan secara statistik antara jumlah eritrosit, trombosit, kadar hemoglobin, enzim transaminase, albumin, ureum dan kreatinin pada pasien COVID-19 dengan stroke atau tanpa stroke.

Tabel.3 Temuan laboratorium pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa Stroke Akut

Laboratorium	Total (n= 300)	COVID tanpa stroke (n=294)	COVID dengan stroke (n=6)	P value*
Leukosit ($10^3/\mu\text{L}$)	11,4 (8,5-29,6)	9,7 (8,5- 19)	17,3 (11- 29,6)	0,04
Eritrosit ($10^6/\mu\text{L}$)	4 (3-6)	3,6 (2,8-4,4)	4,8 (3,1 - 6,3)	0,3
HB (gr/dL)	12 (6-18)	12 (8- 16)	13 (10,6 - 15,7)	0,2
trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	254 (32-633)	250 (32- 504)	287 (46- 633)	0,6
Neutrofil (%)	88 (53-97)	86 (53-92)	91 (88 - 97)	0,02
Limfosit (%)	4 (2-33)	7 (2-33)	2 (2-4)	0,01
NLR (N <3,3)	12,5 (2-49)	8 (2- 30)	38 (21-49)	<0,01
Ferritin (N= 13-400 ng/mL)	1200 (17-28901)	1200 (17- 27774)	10044 (1470- 28901)	0,007
CRP(N <5 mg/L)	90 (12- 496)	103 (12- 496)	80(26- 308)	0,9
Prokalsitonin (N < 0,005 ng/mL)	2 (0- 54)	1 (0- 33)	2 (2 - 54)	0,09
D- Dimer (N < 0,5 ug/mL)	11 (0- 68)	9 (0-45)	52 (4 - 68)	0,03
Albumin (gr/dL)	3 (2-5)	3 (2-4)	4 (3- 5)	0,1
SGOT (U/L)	55 (21 -5884)	57 (21-412)	43 (26- 5884)	0,6
SGPT (U/L)	58 (12- 5585)	68 (13-259)	38 (12 - 5585)	0,3
Ureum (mg/dL)	39 (14-396)	43 (14-283)	33 (22- 396)	0,8
Creatinin (mg/dL)	1 (0 - 15)	1 (0- 15)	1 (1- 4)	0,5

Data ditampilkan dalam nilai median dan rentang, dan (n); data diolah dengan uji Mann-Whitney; Nilai P mengindikasikan perbedaan antara pasien COVID-19 dengan Stroke dan tanpa Stroke, $P < 0.05$ dianggap signifikan secara statistik.

Diskusi

Pada studi ini didapatkan 6 (2%) dari 300 pasien COVID-19 mengalami stroke akut. Penelitian sebelumnya telah melaporkan insiden stroke pada pasien COVID-19 yang dirawat berkisar 1-6%.^{7,10-14} Pasien COVID-19 yang mengalami stroke memiliki umur yang lebih tua (mean 66 ± 10 tahun) dan cenderung memiliki faktor risiko kardioserebrovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung dan stroke. Temuan ini menunjukkan bahwa pasien COVID usia tua memiliki risiko mengalami stroke lebih tinggi, terutama yang memiliki riwayat penyakit kardioserebrovaskuler. Tan, *et al* dalam meta analisis terakhirnya juga menyimpulkan bahwa usia pasien COVID yang mengalami stroke adalah *mean* $63,4 \pm 13$ tahun.¹² Tidak ada perbedaan proporsi jenis kelamin yang signifikan antara pasien yang mengalami stroke dengan yang tanpa stroke. Akan tetapi 4 (66,67%) dari 6 pasien yang mengalami stroke berjenis kelamin laki-laki. Morassi, *et al* melaporkan bahwa pasien yang mengalami stroke lebih banyak laki-laki usia tua dengan komorbiditas.¹⁵ Lima dari enam pasien yang mengalami stroke memiliki gejala klinis COVID-19 berat dan gangguan multiorgan, hal ini menunjukkan bahwa infeksi SARS-COV-2 yang berat dikaitkan dengan kejadian stroke, terutama stroke iskemik. Trejo, *et al* dalam meta analisisnya melaporkan bahwa stroke terjadi pada 5,7% pasien COVID-19 dengan infeksi pernapasan berat dan 0,8% pada pasien dengan gejala ringan.¹⁶ Mao L, *et al* juga melaporkan bahwa pasien dengan infeksi COVID-19 yang berat lebih mungkin mengalami gejala neurologis.⁷

Waktu rata-rata antara munculnya gejala stroke dari gejala COVID-19 adalah $3,5 \pm 2$ hari. Sedangkan dalam beberapa penelitian sebelumnya didapatkan durasi rata-rata onset stroke akut dari gejala COVID-19 adalah 10 ± 8 hari.¹² Berdasarkan klasifikasi etiologi stroke iskemik TOAST dari 4 pasien stroke iskemik akut dalam studi ini terdapat 2 pasien dengan *small artery occlusion*, 1 pasien *cardioembolism*, 1 pasien dengan *other determined aetiology* (diduga oleh proses hiperkoagulasi). Penelitian yang dilakukan di New York melaporkan 65,6% pasien stroke iskemik pada COVID-19 diklasifikasikan sebagai *cryptogenic* dan 34,4% *undetermined*.¹³

Hiperinflamasi akan memicu terjadinya badai sitokin dan aktivasi sel T yang masif,¹⁹ dengan peningkatan kadar marker seperti IL 6, ferritin, dan C- reactive protein (CRP) yang dikaitkan dengan tingginya tingkat kematian. Inflamasi sistemik semakin dikenal sebagai kontributor utama patofisiologi penyakit serebrovaskular²⁰ dan terlibat dalam kejadian intravaskular akut yang dipicu oleh gangguan suplai darah. Pada studi ini kami menemukan pasien dengan stroke memiliki kadar ferritin darah yang lebih tinggi (10044 vs 1200 ng/mL, $p < 0,01$) dibandingkan yang tanpa stroke. Kadar CRP dan prokalsitonin juga meningkat pada pasien dengan stroke akan tetapi tidak berbeda secara statistik dengan pasien tanpa stroke. Badai sitokin akan menyebabkan disfungsi endotel, hal ini juga bisa terjadi karena invasi langsung dari virus ke endotel melalui interaksi anatara protein S (*surface*) virus dengan reseptor *Angiotensi Converting Enzym-2* (ACE2) yang ada di endotel kapiler.^{19,20}

Disfungsi endotel akan meningkatkan sintesis thrombin dan menurunkan fibrinolisis, yang berkontribusi terhadap kondisi hiperkoagulasi, hal ini mungkin dapat menjelaskan tingginya tingkat komplikasi thrombosis pada pasien COVID-19.^{17,21} Peningkatan kadar D-Dimer merupakan tanda kondisi hiperkoagulasi dan prognosis yang buruk.^{20,22} Keenam pasien stroke kami memiliki kadar D Dimer yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tanpa stroke (52 vs 9, $p = 0.03$). Kondisi hiperkoagulasi dianggap sebagai mekanisme etiopatologi terjadinya stroke pada COVID-19 yang berat.^{7,22} Respon inflamasi yang meningkat secara signifikan dapat menjadi salah satu penyebab abnormalitas fungsi pembekuan darah dan dapat menjadi salah satu penyebab timbulnya kelainan

serebrovaskular pada stadium awal. Sebuah penelitian yang dilakukan di China dengan melibatkan 191 pasien menemukan bahwa D-dimer yang lebih besar dari 1 µg/mL memiliki hubungan dengan kematian pada pasien COVID-19.²² Keempat pasien stroke yang meninggal memiliki kadar D-Dimer > 16 µg/mL. Reseptor ACE2 juga memainkan peran dalam patogenesis stroke perdarahan dimana menurunnya regulasi reseptor akan meningkatkan Angiotensin II dan disfungsi endotel arteri serebral sehingga meningkatkan tekanan darah yang menjadi faktor risiko stroke perdarahan.²³ Adanya riwayat hipertensi sebelumnya menjadi faktor risiko potensial untuk stroke perdarahan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, terutama jumlah pasien stroke yang diseriskan sedikit, dan hanya 300 pasien COVID-19 yang dipelajari. Akan lebih baik jika melibatkan lebih banyak pasien dari lebih banyak rumah sakit di Makassar atau di seluruh daerah di Indonesia. Kedua, pengalaman kami yang masih terbatas dalam menangani pasien stroke dengan COVID-19. Pandemi COVID-19 membatasi beberapa pemeriksaan tambahan, kesulitan dalam mendiagnosis dan merawat pasien ini. Ketiga, penelitian ini memiliki desain retrospektif, semua data diambil dari rekam medis elektronik, sehingga data kurang lengkap dan rentan terhadap bias.

Sebagai simpulan, stroke iskemik dan stroke perdarahan akut dapat merupakan manifestasi neurologis dari COVID-19. Usia tua dengan riwayat penyakit kardioserebrovaskular merupakan faktor risiko terjadinya stroke pada COVID-19. Hiperinflamasi dan hiperkoagulasi dikaitkan dengan kejadian stroke pada COVID-19. Stroke memberikan dampak negatif pada luaran pasien COVID-19. Angka kematian pada pasien COVID dengan stroke sangat tinggi. Penting bagi dokter untuk lebih memperhatikan pengendalian faktor risiko stroke saat merawat pasien COVID-19 yang lebih tua atau dengan kondisi pneumonia berat.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah lolos kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan RSPTN Universitas Hasanuddin dan RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar melalui surat nomor 608/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Pernyataan Penulis

Penulis dengan ini menyatakan bahwa studi ini merupakan karya asli penulis, bukan hasil plagiarisme, tidak pernah dikirim ke penerbit lain, dan isi studi ini sudah disetujui oleh penulis pembantu seperti yang tercantum pada artikel.

Penghargaan

Pertama-tama, penulis ucapkan puji syukur kehadirat ALLAH SWT, yang telah memberikan rahmat dan berkat sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), Dr. dr. NAdra Maricar Sp.S, dan dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM yang telah meluangkan waktunya sebagai pembimbing dan telah memberikan masukan dan arahan mengenai penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
2. Li, H.; Liu, S.-M.; Yu, X.-H.; Tang, S.-L.; Tang, C.-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55*, 105951
3. World Health Organization. Corona-virus disease (COVID-19) outbreak, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/> (akses 1 september 2020)
4. Y.C. Li, W.Z. Bai, T. Hashikawa, The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients, *J. Med. Virol.* (2020).
5. D. Wang, et al., Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* (2020).

6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):E372. Published 2020 Mar 27. doi:10.3390/v12040372.
7. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol*. 2020;e201127. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. A.M. Baig, et al., Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms, *ACS Chem. Neurosci*. 11 (7) (2020) 995–998.
9. J. Netland, et al., Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2, *J. Virol*. 82 (15) (2008) 7264–7275.
10. Li Y, Li M, Wang M, et al.: Acute cerebrovascular disease following COVID- 19: a single center, retrospective, observational study [Online ahead of print]. *Stroke Vasc Neurol*. 2020, 10.1136/svn-2020-000431 2020 Rajdev et al. *Cureus* 12(8): e10157. DOI 10.7759/cureus.10157 6 of 7
11. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al.: Risk of ischemic stroke in patients with covid-19 versus patients with influenza [Online ahead of print]. *JAMA Neurol*. 2020,10. 1001/jamaneurol.2020.2730
12. Tan YK, Goh C, Leow AST, et al.: COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature [Online ahead of print]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020, 10.1007/s11239-020-02228-y
13. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al.: SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020, 51:2002-2011. 10.1161/STROKEAHA.120.030335
14. Dogra S, Jain R, Cao M, et al.: Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19 . *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020, 29:104984. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984
15. Morassi, M., Bagatto, D., Cobelli, M., D'Agostini, S., Gigli, G. L., Bnà, C., & Vogrig, A. (2020). Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology*, 267(8), 2185–2192. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>
16. Trejo Gabriel y Galán, J. M. (2020). Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología (English Edition)*, 35(5), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.013>
17. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126:1443–55.
18. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39: 529–39.
19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8.
20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18: 844–7.
21. Umaphathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. 2004;251: 1227–31.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
23. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y: Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020, 16:1359-1367. 10.2147/NDT.S251173

PO14. Diagnostic Test Of Smell And Taste Impairment In Coronavirus Disease - 2019 Patients At Adam Malik General Hospital Medan (Uji Diagnostik Gangguan Penghidu Dan Pengecapan Pada Pasien Coronavirus Disease-2019 Di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan)

Indah Mutiara Youlpi¹, Iskandar Nasution², Irina Kemala Nasution²

¹Residen Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan

²Staf Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan,