

PERAN PARAMETER HEMOREOLOGI DAN HEMOSTASIS SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN COVID-19

THE ROLE OF HEMORHEOLOGY AND HEMOSTASIS PARAMETERS AS ACUTE ISCHEMIC STROKE PROGNOSTIC FACTORS IN COVID-19

Al Rasyid*

ABSTRACT

Heretofore Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) is still a serious global health threat. COVID-19 manifests not only in the respiratory system but also in the nervous system, one of which is acute ischemic stroke. There may be a reciprocal association between COVID-19 and acute ischemic stroke. Infection that occurs in COVID-19 offers detrimental effects on blood viscosity and the coagulation system. Disturbance of blood viscosity and coagulation system would cause deceleration of blood flow and thromboembolic, hence predisposing ischemic stroke. Disturbance of both parameters is also associated with worsening outcomes in ischemic stroke and COVID-19, as evaluated by the modified Rankin scale (mRS), Barthel index (BI) and mortality rate.

Keywords: Acute ischemic stroke, blood viscosity, coagulopathy, COVID-19

ABSTRAK

Hingga saat ini, Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) masih menjadi ancaman kesehatan dunia. COVID-19 tidak hanya bermanifestasi pada sistem respirasi, namun juga pada sistem saraf seperti stroke iskemik akut. COVID-19 dan stroke iskemik akut saling memengaruhi satu sama lain. Infeksi pada COVID-19 memberi efek negatif kepada viskositas darah dan sistem koagulasi. Gangguan viskositas darah dan sistem koagulasi dapat menyebabkan perlambatan aliran darah otak dan tromboemboli sehingga berakibat kepada terjadinya stroke iskemik. Gangguan pada kedua parameter juga berhubungan dengan perburukan luaran pada stroke iskemik dan COVID-19 yang dinilai dari modified Rankin scale (mRS), indeks Barthel (BI), dan angka mortalitas.

Kata Kunci: COVID-19, koagulopati, stroke iskemik akut, viskositas darah

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korepondensi:** alrasyid50@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dalam tiga tahun terakhir, COVID-19 telah menjadi ancaman kesehatan global. COVID-19 adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang memiliki tingkat patogenisitas tinggi.¹ Hingga 5 Januari 2022, *World Health Organization* (WHO)² telah melaporkan 293.750.692 kasus terkonfirmasi positif dan 5.454.131 kasus kematian secara global. Sedangkan hingga periode yang sama, sebanyak 4.264.136 kasus terkonfirmasi positif dan 144.109 kasus kematian telah tercatat di Indonesia.³ Meski utamanya bermanifestasi pada sistem pernafasan, beberapa kasus COVID-19 dengan keterlibatan neurologis juga pernah dilaporkan termasuk stroke.

COVID-19 dan stroke memiliki hubungan yang kompleks. Sejauh ini masih belum ditemukan asosiasi yang kuat pada stroke sebagai komplikasi COVID-19.⁴ Meski demikian kejadian kasus

serebrovaskular yang dikaitkan dengan infeksi COVID-19 cukup sering dilaporkan. Qureshi, dkk. melaporkan bahwa insidensi stroke pada infeksi COVID-19 adalah sebesar 1,3%.⁵ Lebih dari 80% kasus stroke yang terjadi adalah stroke iskemik dengan etiologi terbanyak oklusi pembuluh darah besar dan infark multi-regio.^{6,7} Profil klinis yang ditemui mengindikasikan adanya dugaan tromboembolisme sebagai mekanisme stroke pada kasus COVID-19.

Adanya ko-insidensi stroke merupakan faktor prognostik negatif pada pasien COVID-19 dengan risiko mortalitas antara 4,34 hingga 5,21 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak mengalami stroke.^{7,8} Patofisiologi stroke dikaitkan dengan hiperviskositas darah sebagaimana yang telah ditunjukkan oleh Ott, dkk. dan Rasyid, dkk.^{9,10} Beberapa studi juga menunjukkan adanya gangguan hemoreologi pada infeksi COVID-19, yang ditandai dengan peningkatan viskositas darah, d-dimer, dan fibrinogen.¹¹⁻¹³ Tinjauan pustaka ini

bertujuan untuk menelusuri lebih dalam mengenai peran viskositas darah terhadap kejadian stroke pada COVID-19 beserta prognosisnya.

Patofisiologi COVID-19 dan COVID-19 dengan Stroke Iskemik

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA rantai tunggal berkapsul dengan diameter sekitar 50-200 nm. Terdapat dua jenis varian SARS-CoV-2, yaitu *variants of concern* (VOCs) dan *variants of interest* (VOIs). Kelompok VOCs yang mencakup varian *alpha*, *beta*, *gamma*, *delta*, dan *omicron* lebih berbahaya dibandingkan VOIs karena lebih berpotensi meningkatkan angka penularan dan kematian.¹⁴ COVID-19 varian *beta* dan *delta* memiliki tingkat hospitalisasi, kasus derajat berat, dan kematian yang lebih tinggi dibandingkan varian *alpha* dan *beta*.¹⁵ Sedangkan hingga saat tulisan ini dibuat, masih belum diketahui secara pasti mengenai tingkat transmisi dan keparahan dari varian *omicron*.¹⁶ COVID-19 adalah penyakit yang dapat ditularkan melalui udara (*airborne*). Awalnya partikel aerosol yang mengandung SARS-CoV-2 akan masuk ke dalam hidung. Dengan bantuan komponen protein S (*spike*), SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) pada sel epitel nasal.¹⁷ Virus bereplikasi dan bermigrasi menuju saluran pernapasan atas dan menyebabkan gejala-gejala infeksi saluran pernapasan atas seperti demam, meriang, serta batuk kering. Mayoritas pasien akan memberikan respon imun yang cukup sehingga gejalanya tidak bertambah berat.¹⁸

Namun pada sebagian pasien, virus akan memasuki sel pneumosit alveolar melalui reseptor ACE-2 dan memicu badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan sitokin dan penanda inflamasi seperti interleukin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33), faktor nekrosis tumor (TNF- α), dan kemokin.¹⁹ Badai sitokin ini akan menarik sel-sel imun seperti neutrofil, sel T pembantu, dan sel T sitotoksik yang berperan melawan virus, namun juga akan menyebabkan inflamasi yang lebih berat. Hal ini menyebabkan kerusakan pada pneumosit tipe 1 dan 2 sehingga berakibat pada kerusakan alveolar secara difus.^{18,20} Infeksi COVID-19 dapat menyebar

ke berbagai sistem organ, termasuk sistem saraf. Terdapat dua jalur yang memungkinkan SARS-CoV-2 untuk mencapai sistem saraf pusat (SSP), yaitu secara langsung melalui bulbus olfaktorius via lamina kribrosa dan secara tidak langsung melalui diseminasi setelah infeksi paru.²¹ Pada mekanisme tidak langsung, reseptor ACE-2 juga terekspresikan pada endotel kapiler, sehingga virus dapat mengganggu stabilitas sawar darah otak dan menyerang SSP. Gangguan otak secara tidak langsung juga diperantarai oleh efek tidak langsung SARS-CoV-2 seperti hipoksia, proses inflamasi, dan koagulopati.^{22,23}

Hipoksia terjadi karena virus yang berproliferasi di sel pneumosit menyebabkan gangguan struktur alveolar dan interstisial yang berefek kepada gangguan pertukaran gas. Efek hipoksia ini juga dapat dialami oleh SSP sehingga meningkatkan metabolisme anaerob pada otak. Peningkatan asam laktat dari metabolisme anaerob akan menyebabkan obstruksi aliran darah serebral dan edema otak. Hipoksia ini juga dapat memicu stroke iskemik akut.²³ Gangguan sistem saraf pusat oleh SARS-CoV-2 juga diperantarai oleh sistem imun. SARS-CoV-2 yang bersifat neurotropik akan mengaktifasi sel glia dan memicu kondisi pro-inflamatorik.²³ Selain itu badai sitokin yang terjadi akibat infeksi SARS-CoV-2 berat mengakibatkan inflamasi endotel pembuluh darah otak melalui sitokin yang mengalami hiperaktivasi.²⁴ Pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit vaskular aterosklerotik, kondisi pro-inflamatorik ini dapat memicu progresi plak aterosklerosis melalui keterlibatan sel T, makrofag, dan neutrofil. Progresi ini muncul akibat terganggunya ambilan lipoprotein densitas rendah teroksidasi (oxLDL) akibat sel-sel tersebut.²⁵ Kondisi ini diperburuk dengan meningkatnya spesies oksigen reaktif (ROS) yang juga dipicu infeksi SARS-CoV-2.²³

Gangguan Hemoreologi pada COVID-19 dan COVID-19 dengan Stroke Iskemik

Konsep viskositas darah diartikan sebagai resistensi darah terhadap alirannya dalam pembuluh darah. Resistensi sirkulasi ini dapat berupa gesekan

antar komponen darah ataupun gesekan antara komponen darah dengan dinding pembuluh darah. Viskositas darah ditentukan di antaranya oleh kecepatan aliran darah dan diameter penampang pembuluh darah.^{26,27} Parameter yang dapat mempengaruhi viskositas darah mencakup viskositas plasma, hematokrit, jumlah sel darah putih, laju endap darah, agregasi trombosit, serta indeks eritrosit. Kondisi seperti agregasi eritrosit, agregasi trombosit, deformabilitas eritrosit, dan kadar fibrinogen juga plasma dapat memengaruhi aliran darah sehingga secara tidak langsung berefek terhadap viskositas darah.^{27,28} Peningkatan hematokrit juga diketahui berbanding lurus dengan peningkatan viskositas darah secara logaritmik.²⁷

Inflamasi yang dipicu COVID-19 menyebabkan gangguan viskositas darah yang ditandai oleh gangguan parameter hemoreologi. Sebuah penelitian observasional terhadap 41 pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan viskositas darah pada pasien COVID-19 sebesar 1,98 hingga 4,86 kali dibandingkan subjek kontrol. Nilai viskositas darah dalam studi ini didapat dengan perhitungan khusus menggunakan nilai hematokrit dan konsentrasi protein total.¹¹ Sebuah penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara viskositas darah pada pasien COVID-19, pasien sepsis lain bukan akibat COVID-19, dan subjek kontrol. Namun, peningkatan agregasi eritrosit dan penurunan deformabilitas eritrosit terlihat pada pasien COVID-19. Pada pasien COVID-19, agregasi eritrosit dipicu oleh hipoksemia.²⁹

Kejadian agregasi eritrosit ini juga dapat terlihat dalam patofisiologi stroke iskemik terkait hiperviskositas darah. Hiperviskositas darah seringkali dilaporkan pada pasien stroke saat diperiksa pertama kali.^{9,10} Pada stroke iskemik terjadi perlambatan aliran darah yang menyebabkan pembentukan *rouleaux* yang difasilitasi oleh fibrinogen yang berikatan dengan membran eritrosit. *Rouleaux* yang terbentuk akan menyebabkan volume eritrosit yang lebih tinggi dibanding volume plasma, yang berefek kepada peningkatan hematokrit. Akibatnya, aliran darah akan melambat, sehingga nutrisi dan oksigen yang disalurkan berkurang. Pada

akhirnya eritrosit akan menjadi kaku dan berkurang deformabilitasnya.²⁷ Peningkatan agregasi eritrosit mempengaruhi perfusi jaringan –termasuk otak— dengan beberapa cara: (1) *roleaux* dapat menciptakan kondisi stasis dan peningkatan viskositas darah secara lokal, (2) pada pembuluh darah besar *roleaux* cenderung terkonsentrasi di tengah sumbu pembuluh darah, sehingga platelet cenderung terpinggirkan ke dinding endotel, (3) *roleaux* yang kaku dan berkurang deformabilitasnya tidak dapat masuk atau memblok mikrosirkulasi karena eritrosit hanya dapat melewati kapiler sebagai sel tunggal, bukan agregat, (4) efek Fåhræus, sebuah fenomena yang ditunjukkan dengan penurunan hematokrit pada bifurkasi pembuluh darah dan (5) *roleaux* memicu reaktivitas endotel melalui produksi nitrit oksida.^{29,30}

Sedangkan gangguan koagulasi yang terjadi pada pasien COVID-19 dibuktikan dengan peningkatan kadar d-dimer secara signifikan. Selain itu pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (APTT) juga dapat diamati, meskipun nilainya tidak setinggi pada pasien sepsis.³⁰ Lee, dkk. melaporkan sebanyak 20-55% pasien COVID-19 yang dirawat memiliki parameter hemoreologi dan hemostasis yang terganggu. Pada studi tersebut, didapati peningkatan d-dimer, sedikit pemanjangan PT, trombositopenia ringan, dan pada tahapan lanjut ditemukan penurunan fibrinogen.³¹ Derajat koagulopati juga berbanding lurus dengan derajat keparahan infeksi.¹³ Parameter lain, feritin, juga diduga terlibat dalam jalur inflamasi yang memicu koagulopati dan dibuktikan dengan hiperferitinemia pada pasien COVID-19 dengan gangguan paru berat.^{24,32} Koagulopati pada COVID-19 berkaitan dengan kejadian agregasi eritrosit, dengan keduanya dapat dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi fibrinogen.^{29,30} Peningkatan beberapa rasio antar parameter inflamasi dan koagulopati dapat menjadi penanda meningkatnya risiko terjadinya tromboemboli terkait inflamasi pada COVID-19. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio trombosit-limfosit (PLR) menjadi indikator status koagulasi dan inflamasi yang lebih baik dibandingkan komponen darah individual seperti jumlah platelet dan limfosit.¹⁹

Gangguan viskositas darah dan koagulasi terkait inflamasi pada COVID-19 ini dapat meningkatkan risiko komplikasi tromboembolik. Secara umum, terdapat dua jenis komplikasi tromboembolik yaitu tromboemboli arteri dan tromboemboli vena.¹⁹ Komplikasi tromboembolik ini terjadi pada 21% pasien COVID-19 seluruh derajat dan 49% pasien COVID-19 derajat kritis, sekalipun mereka mendapat antikoagulan secara adekuat.^{33,34} Kedua jenis tromboemboli ini dapat bermanifestasi dalam bentuk stroke. Jika dibandingkan dengan stroke tanpa COVID-19, pada pasien stroke dengan COVID-19 dapat ditemukan infark multifokal, perdarahan, serta trombosis vena. Beberapa studi otopsi pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya mikrotrombi intravaskular di dalam otak.^{35,36} Trombus yang ditemukan mengandung fibrin, trombosit, dan neutrofil. Hal ini menunjukkan adanya proses gangguan koagulasi berupa trombosis diseminata yang dipicu inflamasi.^{24,35-38}

Pengaruh Gangguan Hemoreologi terhadap Prognosis Stroke dengan COVID-19

Adanya gangguan neurologis, termasuk stroke, dapat memperburuk prognosis pasien COVID-19. Berdasarkan sebuah studi, sebanyak 73,9% pasien stroke dengan COVID-19 memiliki skor mRS > 3.³⁹ Studi lain oleh Grewal, dkk. menunjukkan lebih banyak pasien stroke iskemik dengan COVID-19 dibandingkan yang dipulangkan dengan skor mRS >2 dibandingkan dengan pasien tanpa COVID-19.⁴⁰ Dari segi mortalitas, pasien COVID-19 dengan stroke memiliki tingkat mortalitas lebih tinggi dengan rasio Odds sebesar 5,21 (IK 95% 3,43-7,90).⁷ Sebuah meta-analisis lain secara spesifik menyebutkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan stroke iskemik adalah sebesar 36,23% (IK 95% 30,63%-42,24%).⁴¹ Gangguan hemoreologi diketahui memengaruhi prognosis baik pada pasien COVID-19 maupun pasien stroke. Sebuah studi kecil terhadap 15 pasien COVID-19 derajat kritis memperlihatkan peningkatan viskositas darah pada semua pasien. Peningkatan parameter ini berkorelasi secara positif dengan skor *sequential organ failure assessment* (SOFA). Temuan ini mengimplikasikan bahwa

hiperviskositas dapat memberi efek negatif pada pasien COVID-19 melalui efek kerusakan organ yang diperantarainya.⁴²

Selain itu peningkatan d-dimer memiliki efek yang negatif pada pasien COVID-19. Kadar d-dimer lebih dari 1 μ g/mL merupakan faktor risiko terhadap COVID-19 dengan derajat yang lebih berat, lama perawatan yang lebih panjang, dan kematian.⁴³ Keterlibatan inflamasi dan koagulopati juga terlihat pada sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa pasien dengan kadar d-dimer >2,5 μ g/mL dan CRP >200mg/L memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 derajat kritis.⁴³ Luaran yang buruk pada COVID-19 juga dilaporkan pada pasien dengan peningkatan PT, fibrinogen, dan ferritin.^{13,44,45}

Fenomena yang hampir mirip juga ditemui pada kasus stroke. Sebuah penelitian yang melibatkan 10.518 pasien stroke iskemik akut dan *transient ischemic attack* (TIA) menunjukkan bahwa pasien dengan kadar d-dimer *baseline* >1 μ g/mL memiliki risiko mortalitas dan luaran fungsional yang lebih buruk dalam 1 tahun dengan rasio Odds sebesar 1,77 (IK 95% 1,25-2,52) dan 1,49 (IK 95% 1,23-1,80).⁴⁶ Sedangkan studi oleh Hashem dkk⁴⁷ yang meninjau efek parameter hemoreologi pada pasien stroke dan non-stroke melaporkan perbedaan yang bermakna pada agregasi platelet dan kadar albumin total antar kedua kelompok. Namun menurut studi tersebut, kadar albumin total dan jumlah leukosit merupakan faktor yang secara signifikan berpengaruh terhadap luaran stroke. Peran hiperkoagulasi dan inflamasi sebagai faktor prognostik stroke terlihat pada beberapa penelitian. Melalui analisis multivariat, Yang, dkk.⁴⁸ mendemonstrasikan bahwa PLR berasosiasi dengan transformasi hemoragik dan mortalitas pada pasien stroke iskemik akut dengan aterosklerosis pembuluh darah besar.⁴⁸ Penelitian lain oleh Chen, dkk. justru menunjukkan peran NLR yang penting dalam menentukan luaran fungsional pasien stroke iskemik pada hari ke-90.⁴⁹ Dalam penelitian tersebut, nilai NLR $\geq 3,51$ berasosiasi dengan luaran fungsional buruk yang didefinisikan dengan skor mRS 3-6. Apabila parameter tersebut ditambah dengan kriteria nilai PLR $\geq 141,52$ digabungkan, risiko untuk

mengalami luaran buruk menjadi lebih tinggi dengan rasio Hazard sebesar 3,77 (IK 95% 2,38–5,95). NLR dan PLR adalah prediktor kuat perburukan klinis pada pasien COVID-19.¹⁹ Belum banyak studi yang secara spesifik menilai efek gangguan hemoreologi pada kasus stroke iskemik akut dengan COVID-19. Namun dengan melihat kesamaan yang ada, parameter hemoreologi dapat memberikan petunjuk mengenai perburukan prognosis pada ko-insidensi COVID-19 dan stroke iskemik akut, bahkan dengan peningkatan risiko yang mungkin lebih tinggi dibandingkan pada kedua kondisi secara terpisah. Sebuah studi di Rumania menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan gangguan neurologis, tingkat mortalitas ditentukan oleh usia, jumlah neutrofil, kadar CRP, kadar fibrinogen, dan nilai APTT.⁵⁰

Tata Laksana Stroke Iskemik Akut dengan COVID-19

Protokol penanganan pasien stroke iskemik dengan COVID-19 pada dasarnya sama dengan pasien stroke iskemik tanpa COVID-19 dengan prinsip “*time is brain*”. Yang menjadi perbedaan adalah penerapan tindakan pencegahan penularan dan penapisan dalam menetapkan status COVID-19 pada pasien stroke, dengan asumsi bahwa seluruh pasien yang masuk adalah pasien COVID-19. Penggabungan *computed tomography* (CT) *scan* kepala dengan CT *scan* toraks tanpa kontras dapat membantu proses penapisan pasien kandidat trombolisis dan/atau trombektomi.⁵¹ Antikoagulan profilaksis dapat diberikan pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat untuk mencegah kejadian tromboemboli termasuk stroke. Pemberian *low-molecular weight heparin* (LMWH) seperti enoksaparin diutamakan pada pasien dengan peningkatan fibrinogen atau d-dimer.⁵² Pemberian diberikan secepatnya selama tidak ada kontraindikasi (transformasi hemoragik, perdarahan aktif, dan kadar trombosit <100.000/mL). Pada pasien yang menerima trombolisis, antikoagulan profilaksis diberikan paling cepat 24 jam setelah prosedur.⁵¹

Belum diketahui secara pasti apakah pemberian antikoagulan profilaksis dapat menurunkan viskositas darah. Oleh karena itu, strategi tambahan untuk menurunkan viskositas darah bisa jadi diperlukan

untuk memperbaiki luaran pada pasien stroke iskemik akut dengan COVID-19. Salah satu obat yang telah diteliti adalah pentoksifilin. Pemberian pentoksifilin intravena 1200mg per hari selama 5 hari diikuti pemberian oral 2x400mg selama 23 hari berikutnya berefek kepada penurunan viskositas darah disertai perbaikan luaran yang dinilai dengan mRS dan BI.^{53,54} Pentoksifilin juga memberikan efek anti-inflamatorik, anti-trombotik, imunomodulator, hemodinamik, dan antivirus. Hal ini membuat pentoksifilin dipikirkan dapat digunakan juga sebagai alternatif pengobatan COVID-19.⁵⁵

KESIMPULAN

Infeksi SARS-COV-2 tidak hanya berefek kepada inflamasi sistemik, namun juga kepada parameter hemoreologi. Badai sitokin yang terjadi pada COVID-19 mengakibatkan gangguan koagulasi dan viskositas darah yang dapat menyebabkan komplikasi tromboembolik termasuk stroke. Gangguan parameter inflamasi, koagulasi, dan viskositas darah dapat terlihat baik pada stroke iskemik akut maupun COVID-19. Perubahan ini dapat memberikan petunjuk mengenai luaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut dengan COVID-19. Studi lebih lanjut mengenai peran parameter hemoreologi dan hemostasis terhadap prognosis stroke iskemik akut dengan COVID-19 dibutuhkan sehingga dapat memberikan wawasan terhadap tata laksana yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hosseini ES, Kashani NR, Hossein N, Javid A, Bafrani HH, Kashani HH. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1–9.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. World Health Organization. Indonesia: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) dashboard With vaccination data [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 16]. Available from: <https://covid19.who.int/region/sear/country/id>
4. Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020;35(5):318–22.
5. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers

- D, Raju M, dkk. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021;52-3(March):905-12.
6. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, dkk. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587-95.
 7. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-49.
 8. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, Xu H, Rutan C, Alger HM, dkk. Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19: An Analysis from Get with the Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2021;(May):1826-9.
 9. Ott E, Fazekas F, Tschinkel M, Bertha G, Lechner H. Rheological aspects of cerebrovascular disease. *Eur Neurol*. 1983;22:35-7.
 10. Rasyid A, Harris S, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R, Meisadona G. Blood viscosity as a determining factor of ischemic stroke outcomes evaluated with NIHSS and mRS on day 7 and 30 post-thrombolysis. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2019;11(9):73-9.
 11. Joob B, Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report. *Am J Blood Res*. 2021;11(1):93-5.
 12. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-9.
 13. Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, dkk. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Biosci Trends*. 2020;14(4):285-9.
 14. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
 15. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 variants of concern. *Front Public Heal*. 2021;9(January):1-12.
 16. Kupferschmidt K, Vogel G. How bad is Omicron? Some clues are emerging. *Science* (80-). 2021;374(6573):1304-5.
 17. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9.
 18. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20.
 19. Sandor-Keri J, Benedek I, Polexa S, Benedek I. The link between SARS-CoV-2 infection, inflammation and hypercoagulability-impact of hemorheologic alterations on cardiovascular mortality. *J Clin Med*. 2021;10(14).
 20. Welker C, Huang J. 2021 acute respiratory distress syndrome update, with coronavirus disease 2019 focus. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;S1053-0770(21):00188-9.
 21. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):499-501.
 22. Abboud H, Abboud F, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-COV-2 infection: Pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg*. 2020;140:49-53.
 23. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, dkk. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;87:18-22.
 24. Spence JD, De Freitas GR, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, dkk. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(4):451-8.
 25. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. COVID-19 pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception: A systematic review. *Front Neurol*. 2021;11:607221.
 26. Çinar Y, Şenyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: Role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens*. 2001;14(5 Pt 1):433-8.
 27. Rasyid A. The role of blood viscosity in acute ischemic stroke. *Neurona*. 2014;31(3).
 28. Nader E, Skinner S, Romana M, Fort R, Lemonne N, Guillot N, dkk. Blood rheology: Key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Front Physiol*. 2019;10:1-14.
 29. Nader E, Nougier C, Boisson C, Poutrel S, Catella J, Martin F, dkk. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. *Am J Hematol*. 2021;1-10.
 30. Renoux C, Fort R, Nader E, Boisson C, Joly P, Stauffer E, dkk. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br J Haematol*. 2021;192(4):e108-11.
 31. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(21):E583.
 32. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, dkk. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11.
 33. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, dkk. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.

34. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, dkk. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191(2020):148–50.
35. Fabbri VP, Foschini MP, Lazzarotto T, Gabrielli L, Cenacchi G, Gallo C, dkk. Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 2021;31(1):205–10.
36. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, dkk. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;396(10245):166.
37. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45–57.
38. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, Padma Srivastava M V., Vishnubhatla S, Khurana D. Stroke in coronavirus disease 2019: A systematic review. *J Stroke.* 2020;22(3):324–35.
39. Hernandez-Fernandez F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jimenez R, Ayo-Martin O, Barrena C, dkk. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: Neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 2020;143(10):3089–103.
40. Grewal P, Pinna P, Hall JP, Dafer RM, Tavarez T, Pellack DR, dkk. Acute ischemic stroke and COVID-19: Experience from a comprehensive stroke center in Midwest US. *Front Neurol.* 2020;11:910.
41. Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, dkk. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: Incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research.* 2021;10:1–20.
42. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley C-L, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet.* 2020;395(10239):1758–9.
43. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):105288.
44. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, dkk. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6159720.
45. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, dkk. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):1–18.
46. Hou H, Xiang X, Pan Y, Li H, Meng X, Wang Y. Association of level and increase in d-dimer with all-cause death and poor functional outcome after ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):1–10.
47. Hashem SS, Helmy SM, El-Fayomy NM, Oraby MI, Menshawy M, Dawood NA, dkk. Predictors of stroke outcome: the role of hemorheology, natural anticoagulants, and serum albumin. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2018;54(1).
48. Yang Y, Xie D, Zhang Y. Increased platelet-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of hemorrhagic transformation and in-hospital mortality among acute ischemic stroke with large-artery atherosclerosis patients. *Int J Gen Med.* 2021;Volume 14(November):7545–55.
49. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, dkk. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential predictors of prognosis in acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2021;11:525621.
50. Davidescu EI, Odajiu I, Tulbă D, Sandu CD, Bunea T, Sandu G, dkk. Prognostic factors in COVID-19 patients with new neurological manifestations: A retrospective cohort study in a Romanian neurology department. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:1–9.
51. Venketasubramanian N, Anderson C, Ay H, Aybek S, Brinjikji W, De Freitas GR, dkk. Stroke care during the COVID-19 pandemic: International expert panel review. *Cerebrovasc Dis.* 2021;50(3):245–61.
52. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, Rana J, Vider E. Current perspectives of anticoagulation in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(2):146–50.
53. Harris S, Rasyid A, Nurhayati E, Prihartono J. Selected benefits of pentoxifylline in acute ischemic stroke management: Consideration of risk factors. *atlantispress.com.* 2017;2(HSIC):437–47.
54. Rasyid A, Harris S, Nurhayati E, Prihartono J. Pentoxifylline in acute ischemic stroke patients with blood hyperviscosity. *Int J Appl Pharm.* 2018;10(Special Issue 1):307–10.
55. Ramonfaur D, González-Assad CA, Paredes-Vázquez JG. Pentoxifylline and Covid-19: A systematic review. *Internet J Infect Dis.* 2020;101(Pt B):108227.