

Artikel Penelitian

Keluaran Klinis Pasien Stroke dengan Covid-19 di RSUD Dr. Soedomo Trenggalek pada Tahun 2020-2021

Clinical Outcomes of Stroke Patients with Covid-19 Infection at Dr. Soedomo Hospital Trenggalek in 2020-2021

Mi'rajatul Abdillah¹, Muhammad Afif Sholehuddin², Noryanto Ikhromi³, Antonius Gatot Subroto⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan Puskesmas Pandean Trenggalek Jawa Timur Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan RSUD Ibnu Sina Gresik Jawa Timur Indonesia

³Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya Jawa Timur Indonesia

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan Departemen Neurologi RSUD Dr. Soedomo Trenggalek Jawa Timur Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Mi'rajatul Abdillah; mirajatulabdillah@gmail.com

Editor Akademik: Dr. dr. I Putu Eka Widyadharmha, M.Sc, Sp.N(K)

Hak Cipta © 2022 Mi'rajatul Abdillah dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: *There is still little data on stroke with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in Indonesia. COVID-19 patients also experience stroke.*

Aims: *This study aims to determine the clinical outcomes of stroke with COVID-19 patients in Trenggalek, Indonesia.*

Methods: *This study used a cross-sectional design by comparing the clinical outcomes of stroke patients with COVID-19 and those without COVID-19 at Trenggalek Hospital. The clinical outcomes in this study are mortality, length of stay and cost of care. The mortality rate in this study is the case fatality rate. The independent variable studied in this study was COVID-19 infection status based on medical records. The dependent variables studied in this study were length of hospitalization, cost of care, and mortality rate.*

Results: *This study found that the average age of patients with stroke with COVID-19 was 65 years. Stroke patients with COVID-19 have a higher mortality rate than those without COVID-19 ($p < 0.001$; 95% CI). The average cost of care in the group of stroke patients with COVID-19 was significantly higher than the stroke group without COVID-19 ($p < 0.001$; confidence interval (CI) 95%). However, there was no statistically significant difference in the length of treatment. ($p = 0,326$).*

Conclusion: *Stroke patients with COVID-19 have higher mortality rates and treatment costs than those without COVID-19. However, no significant difference was found in the length of treatment. The average age of stroke patients with COVID-19 is 65 years.*

Keywords: *COVID-19, Stroke, clinical outcomes*

ABSTRAK

Latar Belakang: Di Indonesia, data tentang stroke dengan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) masih sedikit. Selain gejala infeksi saluran pernapasan, beberapa pasien COVID-19 juga mengalami stroke.

Tujuan: Mengetahui keluaran klinis stroke dengan COVID-19 di Trenggalek, Indonesia, dengan membandingkan lama perawatan, biaya perawatan dan mortalitas dari pasien tersebut

Metode: Studi ini menggunakan desain studi *cross-sectional* dengan membandingkan keluaran klinis pasien stroke dengan COVID-19 dan pasien stroke tanpa COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Trenggalek. Keluaran klinis dalam penelitian ini adalah mortalitas, lama perawatan dan biaya perawatan. Angka kematian dalam studi ini adalah *case fatality rate*. Variabel bebas yang dipelajari dalam studi ini adalah status infeksi COVID-19 berdasarkan rekam medis. Variabel terikat yang dipelajari dalam studi ini adalah lama rawat inap, biaya perawatan dan angka kematian

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata usia pasien stroke dengan COVID-19 adalah 65 tahun. Pasien stroke dengan COVID-19 memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi daripada pasien stroke tanpa COVID-19 ($p < 0,001$; interval kepercayaan (IK) 95%). rerata biaya perawatan pada kelompok pasien stroke dengan COVID-19 secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok stroke tanpa COVID-19 ($p < 0,001$; IK 95%). Namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam lama perawatan. ($p = 0,326$).

Kesimpulan: Pasien stroke dengan COVID-19 mempunyai angka mortalitas dan biaya perawatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stroke tanpa COVID-19. Namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada lama perawatan. Rerata usia pasien stroke dengan COVID -19 adalah 65 tahun

Kata Kunci: *COVID-19, stroke, keluaran klinis*

1. Pendahuluan

Pada bulan Desember 2019 terjadi wabah virus corona baru bernama SARS-COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) di Wuhan, China yang menyebabkan penyakit pernapasan atipikal dan penyakit tersebut dinamai COVID-19 (*Coronavirus disease 19*).^[1,2] Pada Februari 2023, terdapat lebih dari 755 juta kasus terkonfirmasi yang menyebabkan lebih dari 6,8 juta kematian.^[3] Sebagian besar gejala COVID-19 adalah gejala infeksi pernapasan umum seperti batuk, sesak napas, demam, kelelahan, dan juga beberapa gejala gastrointestinal seperti Diare.^[4] Selain gejala umum tersebut, Beberapa pasien COVID-19 mengalami stroke.^[5-7]

Meskipun penyebab stroke dengan COVID-19 tidak jelas, beberapa risiko stroke umum seperti usia lanjut, hipertensi, diabetes, dan penyakit arteri koroner ditemukan pada pasien.^[8,9] Setidaknya ada dua hipotesis penyebab stroke dengan COVID-19. Yang pertama adalah koagulopati yang disebabkan oleh hiperinflamasi yang disebabkan oleh infeksi COVID-19.^[8-10] Yang lainnya adalah infeksi SARS COV 2 yang mengikat reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) di endotel otak dapat langsung merusak pembuluhdarah di otak.^[9,10]

Di Indonesia, data tentang stroke dengan COVID-19 masih sedikit. Ada data dari Rumah Sakit Universitas Indonesia.^[11] Kami membutuhkan lebih banyak data tentang keluaran pasien stroke dengan COVID-19 di Indonesia khususnya di pedesaan seperti di Trenggalek karena jumlah rumah sakit dan fasilitas yang terbatas. Jumlah pasien COVID-19 terkadang melebihi kapasitas rumah sakit sehingga mempengaruhi lama perawatan dan biaya perawatan pasien. Sebelumnya belum ada penelitian serupa yang dilakukan dalam setting tempat dan waktu sebagaimana penelitian ini dilakukan.

Dengan mengetahui lebih banyak tentang pasien stroke dengan COVID-19, para peneliti dapat lebih memahami pengetahuan lebih awal tentang risiko keluaran stroke dengan COVID-19 dan mempertimbangkan terapi berdasarkan temuan tersebut.

2. Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui luaran klinis pasien stroke dengan COVID-19 di Trenggalek, Indonesia, dengan membandingkan lama perawatan, biaya perawatan dan mortalitas dari pasien tersebut. Berdasarkan latar belakang diatas peneliti ingin mengetahui bagaimana keluaran klinis pasien stroke dengan COVID-19 di RSUD Dr. Soedomo Trenggalek sebagai salah satu rumah sakit rujukan khusus COVID-19 di Trenggalek dengan mengetahui mortalitas pasien stroke dengan COVID-19, serta juga ditinjau dari lama perawatan dan biaya perawatan pasien. Dengan mengetahui mortalitas pasien stroke dengan COVID-19, peneliti

dapat memahami pengetahuan lebih awal dan mempertimbangkan tatalaksana berdasarkan temuan tersebut.

3. Metode

Studi ini menggunakan desain studi *cross-sectional* yang bersifat deskriptif analitik menggunakan data rekam medis pasien stroke dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Dr. Soedomo Trenggalek pada tahun 2020-2021.

Sampel dalam penelitian ini diambil dengan menggunakan metode total sampling. Kriteria inklusi pada studi ini adalah pasien stroke dewasa yang didiagnosis berdasarkan klinis dan temuan radiologis serta menjalani rawat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Trenggalek, pada periode tahun 2020 hingga 2021. Kriteria eksklusi pada studi ini adalah pasien dengan catatan medis yang tidak lengkap. Keluaran klinis dalam penelitian ini adalah mortalitas, lama perawatan dan biaya perawatan. Angka kematian dalam studi ini adalah *case fatality rate*. Variabel bebas yang dipelajari dalam studi ini adalah status infeksi COVID-19 berdasarkan rekam medis. Variabel terikat yang dipelajari dalam studi ini adalah lama rawat inap, biaya perawatan dan angka kematian.

Analisis statistik dilakukan dengan SPSS 21. Untuk data numerik jika distribusi data normal disajikan dalam *mean ± standar deviasi*, jika distribusi data tidak normal data disajikan dalam median (nilai min-niali maks). Jika data numerik memiliki distribusi yang normal, akan dilakukan uji parametrik t berpasangan. Untuk data kategorik ditampilkan dalam jumlah dan persentase dan dilakukan uji menggunakan uji *chi square*. Digunakan tingkat kemaknaan $p \leq 0,05$ dan IK 95%.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soedomo Trenggalek dengan No.KEPK/1a/II/2023.

4. Hasil

Dalam studi ini didapatkan 99 orang sebagai kelompok stroke dengan COVID-19 dan 104 orang sebagai kelompok stroke tanpa COVID-19 dengan rincian sebagaimana diuraikan dalam tabel 1. Dalam studi ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam lama perawatan antara pasien stroke tanpa COVID-19 dan pasien stroke dengan COVID-19 sebagaimana diuraikan dalam tabel 2.

Didapatkan biaya perawatan yang lebih tinggi pada pasien stroke dengan COVID-19 dibandingkan pasien stroke tanpa COVID-19 yang secara statistik signifikan sebagaimana diuraikan dalam tabel 2. Dalam studi ini juga ditemukan perbedaan yang signifikan dalam angka kematian antara pasien stroke dengan COVID-19 dibandingkan pasien stroke tanpa COVID-19 sebagaimana diuraikan dalam tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

	Kelompok Stroke dengan COVID-19	Kelompok Stroke tanpa COVID-19
Usia (tahun)	65,5±10,82	64,11±11,22
Jenis Kelamin (n)		
Laki-laki	46 (46.5%)	53 (51.0%)
Perempuan	53 (53.5%)	51 (49.0%)
Total (N)	99 (100%)	104 (100%)

COVID 19: *Coronavirus disease 2019*

Tabel 2. Lama Rawat Inap dan Biaya Rawat Inap Subjek Penelitian (n=99 Kelompok stroke dengan COVID 19; n=104 Kelompok Stroke tanpa COVID-19)

	Kelompok Stroke tanpa COVID-19	Kelompok Stroke dengan COVID-19	Selisih Rerata (IK95%)	P
Lama rawat inap (hari)	4,9±3,46	5,5±4,5	0,6 (0,55-1,65)	0,326
Rerata Biaya	5.561.436 ±3.848.042	9.379.470 ±4.860.517	3.818.034 (5.028.280-2.607.788)	<0,001

*Uji t berpasangan; SD: Standar Deviasi; IK: Indeks Kepercayaan; COVID 19: *Coronavirus disease 2019*

Tabel 3. Mortalitas Subjek Penelitian
(n=99 Kelompok stroke dengan COVID 19; n=104 Kelompok Stroke tanpa COVID-19)

	Kelompok Stroke tanpa COVID-19	Kelompok Stroke dengan COVID-19	Rasio Odds (RO) (IK95%)	P
Hidup (n)	87	47	10,4 (5,06-21,41)	<0,001
Meninggal (n)	12 (11,5)	57 (57,6)	10,4 (5,06-21,41)	<0,001

*Uji t berpasangan; SD: Standar Deviasi; IK: Indeks Kepercayaan; COVID 19: *Coronavirus disease 2019*

5. Pembahasan

Karakteristik Pasien

Pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata usia pasien dengan stroke dengan COVID-19 adalah 65 tahun. Ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hidayat dkk bahwa pasien yang lebih tua dari 55 tahun memiliki hasil yang jauh lebih buruk daripada pasien yang lebih muda dari 55 tahun.^[11] Hasil ini juga didukung oleh penelitian Fridman dkk bahwa pasien yang lebih muda dari 50 tahun memiliki tingkat kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang berusia lebih dari 70 tahun.^[12] Penelitian Yanez dkk juga menyebutkan angka kematian COVID-19 adalah 8,1 kali lebih tinggi (95% CI 7,7, 8,5) di antara pasien berusia antara 55 tahun dan 64 tahun, dan lebih dari 62 kali lebih tinggi (IRR=62,1; 95% CI 59,7, 64,7) di antara mereka yang berusia 65 tahun ke atas.^[13]

Menurut Hidayat dkk hal ini karena usia tua memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terinfeksi tipe COVID-19 yang lebih parah sehingga *outcome* pada kelompok ini juga lebih buruk. Akan tetapi hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Grewal dkk bahwa meskipun COVID-19 berdampak lebih parah pada pasien lanjut usia, peningkatan risiko stroke dengan COVID-19 tidak tergantung pada usia. Grewal dkk menyebutkan usia rata-rata pasien dengan stroke dengan COVID-19 adalah 61,6 tahun, tanpa predileksi jenis kelamin yang signifikan, dan lebih banyak terjadi pada ras latin dan Afrika-Amerika. Penelitian Grewal dkk memberikangambaran rinci tentang pasien stroke dengan COVID-19 dan menyoroti perbedaan ras dan *outcome* pasien di Amerika.^[14]

Lama Perawatan

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada lamaperawatan antara kelompok pasien stroke dengan COVID-19 dan kelompok pasien stroke tanpa COVID-19 (p=0,326; CI 95%). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa lama perawatan pasien stroke dengan COVID-19 lebih panjang dibandingkan dengan kelompok pasien stroke tanpa COVID-19. Penelitian Mathew dkk menyebutkan lama perawatan pasien stroke dengan COVID-19 adalah 16.16±6.39 hari, lama tinggal di rumah sakit lebih panjang pada kelompok terkait COVID-19 dengan stroke karena keterlibatan sistemik dan komorbiditas.^[15] Penelitian Mathew dkk juga didukung oleh penelitian Garcia dkk bahwa lama perawatan pasien stroke dengan COVID-19 lebih panjang dibandingkan dengan stroke dengan COVID-19 dan stroke tanpa COVID-19.^[16] Akan tetapi penelitian White dkk menyebutkan bahwa rata-rata *Length of Stay* (LOS) secara statistik lebih lama selama periode sebelum COVID-19 dibandingkan periode puncak COVID-19 dan setelah COVID-19, yaitu sebanyak 48,7% pasien tetap dirawat selama lebih dari tujuh hari dalam periode waktu Pra-COVID dibandingkan dengan 35% dan 31,9% selama puncak COVID-19 dan periode paska COVID-19 (p=0,004).^[17] Rata-rata LOS pada periode waktu Pra COVID dibandingkan puncak COVID dan paska COVID-19 adalah 10,37 hari hingga 7,20 hari (p=0,002).

Penelitian Van Dusen dkk juga menyebutkan saat pra-COVID-19 maupun saat periode COVID-19, rata-rata *Length of Stay* terendah dilaporkan di AS sebesar 3,7 hari, sedikit meningkat menjadi 3,8 hari pada kelompok COVID-19.^[18] Rata-rata *Length of Stay* terlama dilaporkan di Italia/Slovenia yaitu 18 hari pada kasus sebelum COVID-19 dan 13 hari selama periode COVID-19. Hal ini mungkin disebabkan oleh inisiatif

layanan kesehatan untuk memulangkan pasien secara tepat waktu untuk menyediakan tempat tidur bagi pasien yang masuk karena batas kapasitas yang berlebihan.^[17,18]

Biaya Perawatan

Pada penelitian ini didapatkan biaya perawatan yang lebih tinggi pada pasien stroke dengan COVID-19 dibandingkan pasien stroke tanpa COVID-19 yang secara statistik signifikan (p<0,001). Penelitian Darab dkk menyebutkan bahwa Penyebaran COVID-19 tidak hanya menyebabkan biaya langsung tetapi juga biaya tidak langsung yang lebih tinggi dibandingkan pasien non COVID-19. Penelitian Darab dkk merupakan studi pertama tentang *cost of illness* di antara pasien COVID-19 di Iran.^[19] Sementara menurut Rahmawati dkk rerata biaya rawat inap COVID-19 dengan penyakit penyerta lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa penyakit penyerta.^[20] Jati dkk menyebutkan estimasi biaya perawatan pasien COVID-19 di Indonesia sangat tinggi sehingga dapat menjadi beban bagi Pemerintah Indonesia.^[21]

Mortalitas

Pada penelitian ini juga ditemukan perbedaan yang signifikan dalam angka kematian antara kelompok stroke dengan COVID-19 dibandingkan kelompok stroke tanpa COVID-19. (p<0,001; CI 95%). Penelitian ini sejalan dengan Garcia dkk Pasien COVID-19 dengan stroke memiliki angka mortalitas yang lebih besar daripada kelompok pasien COVID-19 tanpa stroke. (OR=1,77, 95% CI=1,37-2,30). Hal ini juga diperkuat oleh penelitian Perry dkk bahwa proporsi stroke iskemik yang mengakibatkan kematian selama perawatan secara signifikan lebih tinggi 19,8% pada pasien stroke dengan COVID-19 dibandingkan pasien stroke tanpa COVID-19 (6,9%, p<0,00003).^[22] Penelitian Elsheshiny dkk juga menyebutkan tingkat kematian di rumah sakit yang lebih tinggi di antara pasien stroke dengan COVID-19 yaitu 11,7% dibandingkan dengan pasien stroke tanpa COVID-19 yaitu sebesar 4,04% (p= 0,020).^[23] Pasien stroke iskemik dengan COVID-19 lebih banyak terjadi pada orang Asia dan melibatkan banyak *Large Vessel Occlusion* (LVO) yang terkait dengan tingkat D-Dimer yang tinggi disertai dengan *outcome* yang lebih buruk dan mortalitas yang tinggi. Perkembangan terjadinya badai sitokin dan aktivasi *innate immune system*, emboli karena *preexisting* atau *new onset* aritmia, hipoksia dengan iskemia sekunder karena penyakit paru menjadi hipotesis utama penyebab mortalitas pasien. hal ini memperparah kondisi stroke dan *outcome* yang jelek.^[22,23] Satu-satunya alasan patofisiologi stroke iskemik adalah hiperkoagulasi yang terjadi pada pasien COVID-19. Keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh peningkatan respons peradangan, termasuk koagulopati, menunjukkan kadar d-dimer yang tinggi, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian ini. Trombosis juga berhubungan dengan tingginya tingkat antibodi dan antifosfolipid juga ditemukan pada pasien COVID-19.^[11]

SARS-CoV-2 bukan hanya virus yang neuroinvasif, neurotropik, dan neurovirulen tetapi juga memiliki tropisme ke endotel sel dan kardiomyosit. Komplikasi serebral dan kardiovaskular berkaitan dengan invasi virus secara langsung serta *thrombo-inflamasi* atau *immune thrombosis*. Endotelopati langsung akibat invasi virus melalui reseptor ACE-2 pada permukaan sel endotel berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan terjadinya trombosis. *Thrombo-inflamasi* adalah akibat dari aktivasi berbagai sel yang terlibat dalam

pertahanan kekebalan terhadap virus dan amplifikasi kaskade komplemen dari sistem sitokin yang menghasilkan stimulasi lebih lanjut dari jalur prokoagulan juga deplesi faktor antitrombotik seperti protein C, S, inhibitor aktivator plasminogen 1, dan antitrombin III. Peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) dan IL-6 merupakan indikator tidak langsung dari respon inflamasi berat, sedangkan peningkatan kadar D-dimer menunjukkan aktivasi faktor koagulasi. Respons trombotik dan inflamasi dengan disfungsi endotel ini bertanggung jawab atas stroke yang terkait dengan infeksi COVID-19.^[15]

Limitasi

Penelitian ini memiliki limitasi yaitu jumlah sampel yang terbatas. Data pasien didapatkan dari elektronik rekam medis RSUD Dr. Soedomo Trenggalek. Data pasien mengenai variabel penting seperti GCS, onset stroke, D-Dimer, tipe stroke di rekam medis tidak tercantum secara lengkap. Diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap faktor yang mempengaruhi keluaran klinis pasien stroke dengan COVID-19 menggunakan data yang lebih besar dan lebih lengkap.

6. Kesimpulan

Pasien stroke dengan COVID-19 mempunyai angka mortalitas dan biaya perawatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stroke tanpa COVID-19. Rerata usia pasien stroke dengan COVID-19 adalah 65 tahun.

7. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD. Dr. Soedomo Trenggalek atas bantuannya dalam pengambilan data dan penulisan artikel.

8. Daftar Pustaka

- [1] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Vol. 215, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020.
- [2] Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang C bin, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 365–88.
- [3] World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-15-february-2023>
- [4] Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudisari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 61, *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. Pacini Editore S.p.A.; 2020. p. E304–12.
- [5] Yaghi S, Ishida K, Torres J, mac Grory B, Raz E, Humbert K, dkk. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul 1;2002–11.
- [6] 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;905–12.
- [7] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, dkk. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep 1;5(3):279–84.
- [8] Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Vol. 269, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1731–40.
- [9] Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. Vol. 11, *Translational Stroke Research*. Springer; 2020. p. 322–5.
- [10] Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 137–49.
- [11] Hidayat R, Widjaya N, Djulianisaa Z, Mustika AP, Zairinal RA, Diafiri D, dkk. Ischemic stroke in COVID-19 patients: a cross-sectional study from an Indonesian COVID-19 referral hospital. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022 Dec 1;58
- [12] Fridman S, Bullrich MB, Jimenez-Ruiz A, dkk. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95(24):E3373–85. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010851>.
- [13] Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1742. <https://doi.org/10.1186/S12889-020-09826-8>.
- [14] Grewal P, Pinna P, Hall PJ, Dafer RM, Tavarez T, Pellack. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: Experience From a Comprehensive Stroke Center in Midwest US. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:910.
- [15] Mathew T, John SK, Sarma GRK, Nadig R, Kumar S, Murgod U dkk. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India. 2021. *Internasional Journal of Stroke*. 2021. DOI: 10.1177/1747493020968236journals.sagepub.com/home/wso
- [16] Garcia EJ, Miro O, Fragiell M, Llorens P, Jimenez S, Pascual P, dkk. A Case Control Analysis of Stroke in Covid-19 patients: Results of Unusual Manifestations of Covid-19-Study 11. *Academic Emergency Medicine*. 2021; 28:1236–1250
- [17] White TG, Martinez G, Wang J, Gribko M, Boltyenkov A, Arora R, Katz JM dkk. Impact of the COVID-19 Pandemic on Acute Ischemic Stroke Presentation, Treatment, and Outcomes. *Hindawi*. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8653396>
- [18] Van Dusen RA, Abemethy K, Chaudhary N, Paudyal V, Kurmi O. Association of the COVID-19 Pandemic on Stroke admissions and Treatment Globally: a Systematic review. *BMJ Open*. 2023;13:e062734. doi:10.1136/bmjopen-2022-062734
- [19] Darab GM, Khezvarz K, Sadeghi E, Shahmohamadi J, Kavosi Z. The Economic Burden of Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) : Evidence from Iran. *BMC Health Services Research*. 2021; 21:132. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06126-8>
- [20] Rahmawati C, Baiq N, Nurul Q, Sulton D, Laelatul M. Cost of Illness for COVID-inpatients in West Nusa Tenggara, Indonesia. *Pharmacy Education*. 2022; 22(2):66 – 69.
- [21] Jati SP, Budiyono, Budiyanti RT, Suhartono, Ginandjar P, Sariatmi A, Nandini N. Cost Estimates Related to COVID-19 Treatment in Indonesia: What Should be Concerned? *ICENIS*. 2020. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202020212012>
- [22] Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, dkk. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:242–248. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-324927>
- [23] Elsheshiny HA, Hussein EG, Mostafa AS. Outcome and Characteristics of COVID 19 Patients associated with stroke : a Multicenter Hospital -Based study in Egypt. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022 58;8