

## ***The Trial of Org 10172 of Acute Stroke Treatment pada Era Pandemi COVID-19***

**Aulia Putri Ayu, Lida Amalia**

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran–RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Received: December 19, 2022; Accepted: April 12, 2023; Publish: June 15, 2023

correspondence: dr.lisda@gmail.com

### **Abstrak**

**Latar Belakang dan Tujuan:** Klasifikasi *The Trial of Org 10172 of Acute Stroke Treatment* (TOAST) diperkenalkan untuk mengklasifikasikan stroke iskemik berdasarkan mekanisme etiologi potensial. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai karakteristik pasien stroke iskemik akut berdasarkan klasifikasi TOAST pada era pandemi COVID-19. **Subjek dan Metode:** Penelitian ini adalah studi deskriptif dengan metode potong lintang, yang menggunakan data catatan medis pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Departemen Neurologi Rumah Sakit Hasan Sadikin pada tahun 2021. **Hasil:** Sebanyak 136 pasien stroke iskemik akut terlibat dalam studi ini. *Large-artery atherosclerosis* (LAA) adalah sub tipe stroke yang paling umum (30,1%) dan hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak (97%). Faktor risiko hiperkoagulasi ditemukan sebanyak 79% pada klasifikasi *Undetermined etiology* dan 100% pada klasifikasi *Other etiology*. **Simpulan:** Pada era pandemi COVID-19 ditemukan hiperkoagulasi sebagai faktor risiko dominan pada klasifikasi *Undetermined etiology* dan *Other etiology*. Mekanisme koagulopati pada COVID-19 dapat meningkatkan risiko stroke pada orang yang terinfeksi, yang memiliki faktor risiko stroke yang konvensional.

**Kata kunci:** Era pandemi, stroke iskemik akut, TOAST

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(2): 74–80

## **The Trial of Org 10172 of Acute Stroke Treatment during Pandemic Era**

### **Abstract**

**Background and Objective:** The Trial of Org 10172 of Acute Stroke Treatment (TOAST) classification was introduced to classify ischemic stroke based on potential etiological mechanisms. The purpose of this study was to assess the characteristics of acute ischemic stroke patients based on the TOAST classification during the COVID-19 pandemic era.

**Subject and Methods:** This research was a descriptive cross-sectional study from the medical records of acute ischemic stroke patients who were treated in Neurology ward of Hasan Sadikin Hospital in 2021.

**Results:** A total of 136 acute ischemic stroke patients were involved in this study. Large-artery atherosclerosis (LAA) was the most common stroke subtype (30.1%) and hypertension is the most common risk factor (97%). The risk factors for hypercoagulation were found to be 79% in the Undetermined etiology classification and 100% in the Other etiology classification.

**Conclusion:** In the COVID-19 pandemic era, hypercoagulation was found as the dominant risk factor in the Undetermined etiology and Other etiology classifications. The coagulopathy mechanism in COVID-19 could increase the risk of stroke in affected person who have conventional stroke risk factors.

**Key words:** Acute ischemic stroke, pandemic era, TOAST

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(2): 74–80

## I. Pendahuluan

Stroke, *cerebrovascular accident*, lazim terjadi di seluruh populasi pasien dan dapat menjadi penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas. Stroke dapat dikategorikan sebagai iskemik, hemoragik, atau subarachnoid. Di antara stroke iskemik, klasifikasi TOAST digunakan untuk membagi kategori yang mencakup *Large-artery atherosclerosis* (LAA), *Small-vessel occlusion* (SVO), *Cardioembolism* (CE), *Undetermined etiology* dan *Other etiology*.<sup>1</sup> Pada tahun 2020, 1 dari 6 kematian akibat penyakit kardiovaskular disebabkan oleh stroke.<sup>2</sup> Sekitar 87% dari semua stroke adalah stroke iskemik, di mana aliran darah menuju otak tersumbat.<sup>3</sup> Sejak munculnya pandemi penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19), beberapa kasus kejadian serebrovaskular dilaporkan di antara pasien dengan sindrom pernapasan akut coronavirus-2 (SARS-CoV-2).<sup>4</sup> Meskipun gejala pernapasan paling sering dilaporkan, gejala neurologis semakin dikenali menurut serangkaian besar penemuan pada pasien rawat inap.<sup>4</sup> Beberapa indikator mengarahkan penyakit serebrovaskular pada COVID-19 mungkin disebabkan oleh koagulopati. SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan sel endotel, mengaktifkan jalur inflamasi dan trombotik.<sup>4</sup> Infeksi sel endotel atau aktivasi monosit, peningkatan regulasi faktor jaringan, dan pelepasan partikel mikro, yang mengaktifkan jalur trombotik dan menyebabkan *microangiopathy*, mungkin terjadi pada SARS-CoV-2 seperti pada virus lain.<sup>4</sup> Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai karakteristik pasien stroke iskemik akut berdasarkan kriteria TOAST, serta mengidentifikasi faktor risiko pasien stroke iskemik akut pada era pandemi COVID-19.

## II. Subjek dan Metode

Penelitian ini adalah studi potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, yang merupakan perawatan tersier dan rumah sakit rujukan utama di Jawa Barat. Data diambil dari catatan medis pasien yang dirawat di Departemen Neurologi Rumah Sakit Hasan Sadikin dari Januari hingga Desember 2021. Pasien yang memenuhi diagnosis kriteria untuk

stroke akut oleh *World Health Organization*, yaitu dengan tanda klinis fokal atau disfungsi serebral global yang berlangsung lebih dari 24 jam, dengan tidak lain dari penyebab vaskular, dilibatkan dalam studi ini.<sup>5</sup> Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah; 1) Pasien stroke iskemik akut dalam 24 jam awitan yang dibuktikan dengan CT Scan Kepala, 2) Usia 18 tahun – 70 tahun, dan 3) Pasien dengan pemeriksaan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) SARS-CoV-2. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah ; 1) Pasien stroke iskemik lam, 2) Serangan iskemik transien, 3) Pasien stroke perdarahan dan 4) data rekam medis tidak lengkap dikeluarkan. Penelitian ini telah melalui kaji etik Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Hasan Sadikin, dengan nomer persetujuan etik LB.02.01/X.6.5/402/2022. Sebanyak 136 catatan medis pasien dimasukkan. Data demografi, faktor risiko (hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, riwayat infark miokard, dan atrial fibrilasi), dan hasil pemeriksaan penunjang (laboratorium dan radiologi) didokumentasikan. Dalam penelitian ini, elektrokardiografi, *Computed Tomography-scan* (CT-scan) dilakukan pada semua pasien, sementara sebagian besar pasien juga menjalani ekokardiografi dan *USG Carotid Doppler* (CD). Pasien dengan status terkonfirmasi COVID-19, didiagnosis berdasarkan swab positif RT-PCR nasopharing atau oropharing. Keadaan hiperkoagulasi dinilai dengan peningkatan nilai fibrinogen (nilai normal 200–400 mg/dL) atau peningkatan nilai D-dimer (nilai normal <0,55 mg/L).

Stroke iskemik diklasifikasikan menurut TOAST kriteria menjadi 5 kategori: (1) *Large-artery Atherosclerosis* (LAA), yang didiagnosis dari temuan klinis dan radiologis oklusi atau stenosis >50% pada arteri atau cabang utama otak arteri kortikal; (2) *Small-vessel Occlusion* (SVO), didefinisikan sebagai klinis sindrom lakunar (tanpa disfungsi kortikal), sedangkan CT atau lesi *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) harus kurang dari 1,5 cm; (3) *Cardioembolism*, jika ada, setidaknya, satu faktor risiko jantung utama untuk emboli tanpa bukti subtipe stroke lainnya; (4) *Stroke of other determined etiology*, jika

ada bukti risiko stroke lainnya faktor (kondisi hiperkoagulasi atau vaskulopatin aterosklerotik) dan tidak adanya fitur subtype stroke lainnya; (5) *Stroke of undetermined etiology*, jika ada lebih dari satu penyebab potensial dan tidak ada etiologi yang ditemukan dari investigasi.<sup>6</sup> Setelah semua data telah diperoleh, dilakukan identifikasi subtype stroke berdasarkan klasifikasi TOAST. Data kategorik seperti data demografis, faktor risiko dan gambaran CT-Scan pasien disajikan dalam frekuensi dan persentase Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan software statistik SPSS 27.0 for Mac. Data numerik parameter koagulasi disajikan dalam *mean* ± standar deviasi (SD), median, minimum dan maximum.

### III. Hasil

Dari seluruh 136 pasien, 81 (59,6%) adalah laki-laki dan 55 (40,4%) pasien berjenis kelamin perempuan. Rata-rata ( $\pm$ SD) usia adalah 58,5 (11,6) tahun, berkisar antara 20 dan 88 tahun. Sejumlah 38 (27,9%) pasien berusia lebih dari sama dengan 65 tahun. Sebanyak 83 (61%) pasien datang dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) kategori sedang. Subtype stroke yang paling umum adalah

aterosklerosis arteri besar (n=41; 30,1%), diikuti oleh oklusi pembuluh darah kecil (n=34; 25%), kardioemboli (n=30; 22%), etiologi yang belum ditentukan (n=29; 21,3%), dan etiologi lain yang ditentukan (n=2; 1,6%). Hipertensi adalah faktor risiko yang paling umum sebesar 80,1% (n=109). Faktor risiko lainnya adalah dislipidemia pada 61% (n=83), diabetes melitus type II 25,7% (n=35), merokok 27,2% (n=37), hiperurisemia 5,1% (n=7), riwayat stroke sebelumnya 47,8% (n=65), infark miokard 2,9% (n=4), gagal jantung kongestif 10,3% (n=14) dan atrial fibrilasi 15,4% (n=21). Karakteristik subjek penelitian secara keseluruhan dijelaskan pada Tabel 1. Pasien stroke iskemik akut dengan status COVID-19 terkonfirmasi didapatkan sebanyak 25 (18,4%). Pada pasien stroke iskemik akut dengan status COVID-19 ditemukan sebanyak 21 (84%) pasien dengan keadaan hiperkoagulasi. Terdapat 2 (1,47%) pasien stroke iskemik akut dengan *Other etiology*, yang terkonfirmasi COVID-19 positif, kedua pasien tersebut memiliki faktor risiko hiperkoagulasi tanpa faktor risiko stroke tradisional. Rerata (standar deviasi) nilai fibrinogen dan D-dimer pada pasien stroke iskemik akut dengan COVID-19, masing masing 480

Tabel 1a. Karakteristik Pasien Stroke Iskemik Akut berdasarkan Klasifikasi TOAST

	<i>Large-artery Atherosclerosis (n=41)</i>	<i>Small-vessel Occlusion (n=34)</i>	<i>Cardio embolism (n=30)</i>	<i>Other determined etiology (n=2)</i>	<i>Undetermined etiology (n=29)</i>
<b>Jenis Kelamin, n(%)</b>					
Laki-laki	21 (51)	21 (61)	20 (66)	2 (100)	16 (55)
Perempuan	20 (49)	13 (39)	10 (34)	0 (0)	13 (45)
<b>Usia (tahun), n(%)</b>					
≥65 tahun	7 (17)	10 (29)	10 (34)	0 (0)	11 (37)
<65 tahun	34 (83)	24 (71)	20 (66)	2 (100)	18 (63)
<b>NIHSS Awal, n(%)</b>					
Ringan	2 (5)	15 (44)	1 (3)	0	2 (7)
Sedang	32 (78)	16 (47)	16 (53)	1 (50)	18 (62)
Sedang-Berat	7 (17)	2 (6)	13 (44)	0 (0)	9 (31)
Berat	0 (0)	1 (3)	0	1 (50)	0 (0)
<b>Onset Datang, n(%)</b>					
<4,5 jam	7 (17)	3 (9)	11 (37)	1 (50)	1 (4)
≥4,5 jam	34 (83)	31 (91)	19 (63)	1 (50)	28 (96)

**Tabel 1b. Karakteristik Pasien Stroke Iskemik Akut berdasarkan Klasifikasi TOAST**

<b>CT-Scan Lokasi Infark, n(%)</b>					
Kortikal	33 (80)	0 (0)	30 (100)	1 (50)	22 (76)
Subkortikal supratentorial	4 (10)	32 (94)	0 (0)	0 (0)	6 (21)
Infratentorial	4 (10)	2 (6)	0 (0)	1 (50)	1 (3)
Gagal Jantung Kongestif	0 (0)	0 (0)	11 (37)	0 (0)	3 (10)
Hiperkoagulasi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	23 (79)
Stroke Sebelumnya	23 (56)	14 (41)	15 (50)	0 (0)	13 (45)
<b>Diagnosis COVID-19, n(%)</b>					
Ya	2 (5)	2 (6)	0 (0)	2 (100)	19 (65)
Tidak	39 (95)	32 (94)	30 (100)	19 (65)	10 (35)
<b>Faktor Risiko, n(%)</b>					
Hipertensi	40 (97)	31 (91)	19 (63)	0 (0)	19 (65)
DM Tipe 2	12 (29)	11 (32)	5 (17)	0 (0)	8 (27)
Dislipidemia	32 (78)	25 (73)	11 (37)	0 (0)	15 (52)
Merokok	19 (46)	13 (38)	2 (7)	0 (0)	3 (10)
Hiperurisemia	3 (7)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	2 (3)
Atrial Fibrilasi	0 (0)	0 (0)	14 (47)	0 (0)	7 (24)
Miokard Infark	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	3 (10)

(151,7) mg/dL dan 9,24 (9,41) mg/L. Parameter Koagulasi pada Pasien Stroke Iskemik Akut dengan COVID-19 dijelaskan dalam Tabel 2.

#### IV. Pembahasan

Sebanyak 136 pasien stroke iskemik terlibat dalam penelitian ini dengan proporsi laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, yang menemukan proporsi pasien laki-laki lebih banyak pada pasien stroke iskemik akut. Hal ini mungkin disebabkan lebih tingginya faktor risiko stroke iskemik pada laki-laki seperti hipertensi, merokok, penyakit jantung koroner, dislipidemia dan atrial fibrilasi.<sup>7</sup> LAA adalah subtype stroke iskemik yang paling umum pada studi ini. Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang meneliti subtype stroke iskemik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, yang menemukan sebanyak 59,6% pasien dengan *Large-artery atherosclerosis*.<sup>7</sup> Hal ini mungkin

disebabkan kedua penelitian ini dilaksanakan di rumah sakit rujukan tersier sehingga memiliki profil pasien yang serupa. Pada studi ini, terdapat 1,5% pasien dengan *Stroke of Other etiology*, sejalan dengan penelitian lain yang menemukan 0,9% untuk subtype ini.<sup>7</sup> *Stroke of Other etiology* yang ditemukan pada studi ini yaitu pasien stroke iskemik akut dengan COVID-19, dengan peningkatan nilai parameter koagulasi. Stroke kriptogenik ditemukan sebesar 29 (21,3%) pasien, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengumpulkan data pasien stroke iskemik selama periode COVID-19 pandemi, prevalensi stroke kriptogenik ditemukan sebanyak 19,7% pasien.<sup>8</sup>

Hipertensi adalah faktor risiko vaskular yang paling umum ditemukan pada keseluruhan pasien, yaitu sebesar 80,1%, serupa dengan penelitian lain yang dilakukan baik di Indonesia maupun negara lain.<sup>7,9</sup> Hipertensi kronis berkontribusi pada patogenesis stroke melalui inisiasi dan percepatan vasculopati intraserebral. Hipertensi

juga memfasilitasi perkembangan stroke melalui peningkatan mikroatheroma atau lipohyalinosis pada arteri kecil dan penyakit aterosklerotik pada arteri sedang hingga besar.<sup>10</sup> Faktor risiko vaskular kedua terbanyak ialah dislipidemia (61%). Persentase ini lebih tinggi dibandingkan dengan studi sebelumnya yang meneliti faktor risiko dislipidemia pada pasien stroke iskemik non-kardioemboli, yang menemukan prevalensi dislipidemia sebesar 46,05%.<sup>11</sup> Lipid memiliki hubungan yang kompleks dengan penyakit serebrovaskular. Ada hubungan langsung antara kadar kolesterol dan stroke iskemik, dan khususnya penyakit aterosklerotik, dan hubungan tersebut paling kuat dengan total kolesterol dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL).<sup>12</sup>

Atrial fibrilasi adalah faktor risiko utama untuk sub tipe kardioembolik sebesar 47%, hal ini sejalan dengan hasil studi sebelumnya.<sup>7</sup> Kegagalan fibrilasi atrium untuk berkontraksi mengakibatkan peningkatan tekanan atrium, peregangan atrium, dan dilatasi yang menghasilkan kondisi untuk stasis darah dan pembentukan trombus. Peregangan atrium menyebabkan peningkatan produksi peptida natriuretik atrium dan penurunan sekresi vasopresin yang dapat menyebabkan hemokonsentrasi dalam atrium yang berfibrilasi. AF dikaitkan dengan kelainan hemostasis, disfungsi endotel, dan aktivasi trombosit, menambah risiko pembentukan trombus.<sup>13</sup> Mayoritas sub tipe stroke iskemik akut pada pasien dengan COVID-19 adalah dengan etiologi *Stroke of Undetermined Etiology* yaitu sebesar 76%. Klasifikasi *Undetermined etiology* mengalami peningkatan prevalensi (21,3%) dibandingkan studi sebelumnya di era sebelum pandemi (9,8%).<sup>7</sup>

Pada penelitian sebelumnya juga menemukan tingkat stroke kriptogenik secara signifikan lebih tinggi pada populasi terkait COVID-19 yaitu sebesar 42,6%.<sup>14</sup> Pasien dengan stroke kriptogenik dan COVID-19 memiliki risiko kematian dini yang lebih besar jika dibandingkan dengan pasien dengan COVID-19 dan hanya faktor risiko stroke tradisional. Hubungan antara stroke kriptogenik pada COVID-19 dan kematian mungkin disebabkan oleh yang lebih beratnya

inflamasi atau keadaan protrombotik pada COVID-19.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 memproduksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang lebih tinggi. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin yang kuat dalam menghambat jalur antikoagulan intrinsik. IL-6 mempromosikan ekspresi faktor jaringan pada limfosit, monosit, dan makrofag yang akibatnya mengaktifasi koagulasi dan pembentukan trombin.<sup>15</sup> Kerusakan multiorgan telah dicatat lebih banyak dengan peningkatan replikasi virus, peningkatan badai pelepasan sitokin, dan keadaan inflamasi dan koagulopati yang berlebihan.<sup>16</sup> Pada pasien dengan COVID-19, kami temukan 3 kasus *cardio-cerebral infarction* yang terjadi secara simultan.

Koagulopati dikaitkan dengan kejadian trombotik dan telah diamati secara luas pada pasien COVID-19 terlepas dari tingkat keparahannya. Lebih dari 95% pasien COVID-19 yang berat mengalami peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen.<sup>17</sup> Namun, penanda koagulasi klasik, *Prothrombin Time* (PT), dan *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) normal atau hanya sedikit memanjang dan tidak mencerminkan keadaan prokoagulan, yang berbeda dari koagulasi intravaskular diseminata (DIC).<sup>17</sup> Pada studi ini menemukan peningkatan D-dimer pasien stroke dengan COVID-19 [6,02 (0,29 – 33,85) mg/dL], yang memiliki nilai lebih tinggi dibandingkan hasil yang didapatkan pada studi terdahulu.<sup>14,18</sup> Sedangkan untuk nilai fibrinogen (451±151,7) lebih rendah dibandingkan penelitian sebelumnya pada populasi pasien stroke dengan Covid-19.<sup>19</sup> Level plasma fibrinogen meningkat pada respons terhadap infeksi, namun level fibrinogen juga dapat menurun dikarenakan proses degradasi pada proses koagulopati yang berat.<sup>20</sup> Keterbatasan utama dari penelitian ini tidak adanya data skor ASPECT (*Alberta Stroke Program Early CT Score*), yang selanjutnya perlu di lengkapi untuk menilai secara kuantitatif perubahan lesi iskemik. Keterbatasan lain adalah dan faktor koagulasi pada pasien stroke dengan COVID-19 tidak dapat dibandingkan dengan kelompok pasien stroke tanpa COVID-19.

## V. Simpulan

Pada era pandemi COVID-19, pasien stroke iskemik dengan subtipe *Large Artery Atherosclerosis* merupakan etiologi terbanyak. Faktor risiko hipertensi menjadi faktor risiko dominan baik pada subtipe *Large Artery Atherosclerosis*, *Small Vessel Occlusion* dan *Cardioembolism*. Meskipun tingkat kejadian stroke iskemik akut stroke dengan COVID-19 pada pasien rawat inap kecil, klasifikasi yang mendominasi pada populasi ini adalah *Stroke of Undetermined Etiology* dan *Other etiology*, dengan faktor risiko hiperkoagulasi banyak ditemukan pada populasi ini.

## Daftar Pustaka

1. Radu RA, Terecoas EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ~ ischemic stroke: where do we stand?. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017; 159: 93-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.05.019>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999–2018. CDC Online Database. Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Accessed March 12, 2020.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
4. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9): 767–83. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
5. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017; 110(1): 9–12. doi: [10.1177/0141076816680121](https://doi.org/10.1177/0141076816680121).
6. Simonsen SA, West AS, Heiberg AV, Wolfram F, Jennum PJ, Iversen HK. Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(3):496. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12030496>
7. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST subtypes of ischemic stroke and its risk factors: a hospital-based study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Research and Treatment*. 2018, 1–6.
8. Ortega-Gutierrez S, Farooqui M, Zha A, Czap A, Sebaugh J, Desai S, et al. Decline in mild stroke presentations and intravenous thrombolysis during the COVID-19 pandemic: the Society of Vascular and Interventional Neurology Multicenter Collaboration. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;201:106436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106436>
9. Bahou Y, Ajour M, Jaber M. Ischemic stroke at Jordan University Hospital: a one-year hospital-based study of subtypes and risk factors. *SM J Neurol and Neurosc*. 2015; 1(1):1003.
10. Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(7): e4–e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.001>
11. Shah SP, Shrestha A, Pandey SR, Sigdel K, Sah N, Panthi S, et al. Dyslipidemia in acute non-cardioembolic ischemic stroke patients at a tertiary care centre: A descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022;60(247):241–45. doi: <https://doi.org/10.31729/jnma.7321>
12. Yaghi S, Elkind MSV. Lipids and cerebrovascular disease. *Stroke*. 2015;46(11): 3322–8. doi: <https://doi.org/10.1161/>

STROKEAHA.115.011164

13. Jalota A, Scarabelli TM, Saravolatz L, Bakhsh MU, Agrawal P, Jalota R, et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;28(3):247-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6524-y>
14. Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena, M, López C, de Lera M, et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurology.* 2021;21:43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>
15. Getu S, Tiruneh T, Andualem H, Hailemichael W, Kiros T, Belay DM, et al. Coagulopathy in SARS-CoV-2 infected patients: implication for the management of COVID 19. *J Blood Med.* 2021;12:635–43.
16. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe?. *Life Sci.* 2020;256:117900. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
18. Kim Y, Khose S, Abdelkhaleq R, Salazar-Marioni S, Zhang G-Q and Sheth SA. Predicting in-hospital mortality using D-dimer in COVID-19 patients with acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2021;12:702927. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.702927>
19. Bhatia R, Radhakrishna P, Komakula S, Srivastava M.VP, Vishnubhatla S, Khurana D. Stroke in coronavirus disease 2019: A systematic review. *J Stroke.* 2020;22(3):324–35. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2020.02264>
20. Mori K, Tsujita Y, Yamane T, Eguchi Y. Decreasing Plasma Fibrinogen Levels in the Intensive Care Unit Are Associated with High Mortality Rates In Patients With Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221101386. doi: <https://doi.org/10.1177/10760296221101386>