

## SINDROM GUILLAIN-BARRE PADA PASIEN DENGAN INFEKSI SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME-CORONA VIRUS-2 SELAMA MASA PANDEMI

Johann Andrasili<sup>1</sup>, Anak Agung Bagus Ngurah Nuartha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FK Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 14 Agustus 2020

Disetujui 29 Oktober 2020

Publikasi 25 November 2020

Korespondensi: johann.zonix@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Andrasili (et al). 2020. Sindrom Guillain-Barre pada Pasien dengan Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2 Selama Masa Pandemi. Callosum Neurology Journal 3(3): 127-137. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i3.124>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Corona Virus Disease 19* adalah penyakit yang disebabkan oleh virus korona yang sekarang dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus -2* (SARS-CoV-2). Selain sistem pernapasan, penyakit ini utamanya dapat memengaruhi sistem saraf dalam bentuk penyakit autoimun salah satunya sindrom Guillain-Barre (SGB). Ditemukan sebanyak 12 laporan kasus dari berbagai negara yang menunjukkan pasien terinfeksi SARS-CoV-2 dengan SGB.

**Tujuan:** Untuk menjelaskan patogenesis terjadinya SGB pada infeksi SARS-CoV-2 dan meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap kejadian ini.

**Diskusi:** Keterlibatan SARS-CoV-2 terhadap sistem saraf kemungkinan dapat melalui dua cara, yaitu melalui dugaan kemampuan *neurothropic* yang terlihat dari virus memasuki bulbus olfaktorius sehingga menyebabkan peradangan dan demielinisasi (neuroinvasif) serta melalui penyakit autoimun.

**Simpulan:** Dengan ditemukannya SGB pada pasien infeksi SARS-CoV-2, maka diperlukan kewaspadaan yang tinggi dari klinisi terhadap hal tersebut.

**Kata Kunci:** Sindrom Guillain-Barre, SARS-CoV-2, autoimun, mimikri molekuler

### ABSTRACT

**Background:** *Corona Virus Disease 19* is a disease caused by the new corona virus which is now called *Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus -2* (SARS-CoV-2). Beside respiratory system, this disease can also affect the nervous system in form of autoimmune disease among them Guillain-Barre syndrome (GBS). 12 case reports from various countries were found showing numerous patients infected with SARS-CoV-2 with GBS.

**Purpose:** To explain the pathogenesis of GBS in SARS-CoV-2 infection and to raise clinicians awareness of this incident.

**Discussion:** SARS-CoV-2 involvement in the nervous system can possibly be explained in two ways, namely through the neurothropic ability of the virus to enter the olfactory bulb that cause inflammation and demyelination (neuroinvasive) and through autoimmune diseases.

**Conclusion:** With the discovery of GBS in patients with SARS-CoV-2 infection, it is necessary for clinicians to be on high alert against this matter.

**Keywords:** Guillain-Barre Syndrome, SARS-CoV-2, autoimmune, molecular mimicry.

### Latar Belakang

World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020 menetapkan *Corona Virus Disease-19* (COVID-19) sebagai pandemi global. Wabah COVID-19 ini diperkirakan awalnya bermula dari transmisi hewan yang dihubungkan dengan pasar makanan laut di Wuhan, China. Kemudian sekarang semakin berkembang dan mengakibatkan transmisi dari manusia ke manusia<sup>1</sup>. *Corona Virus Disease-19* adalah penyakit yang disebabkan oleh virus korona baru yang awalnya dinamakan 2019-nCoV dan sekarang dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrom – Corona Virus -2* (SARS-CoV-2)<sup>2</sup>. Penyakit ini sangatlah mempengaruhi kehidupan sehari-hari, dimana sejumlah besar negara menerapkan pemakaian masker, jaga jarak, dan karantina wilayah untuk mencegah penyebaran virus ini. Data epidemiologi menunjukkan bahwa kontak dekat droplet yang dikeluarkan saat bicara, batuk, dan bersin adalah cara transmisi dari virus ini<sup>3</sup>.

*Severe Acute Respiratory Syndrom – Corona Virus -2* utamanya mempengaruhi sistem pernapasan, meskipun sistem organ lain juga dapat dipengaruhi. Infeksi saluran pernapasan yang dilaporkan pada beberapa kasus awal di Wuhan berhubungan dengan keluhan demam, batuk kering, dan sesak napas<sup>2</sup>. Namun sekarang banyak kasus infeksi SARS-CoV-2 tanpa gejala atau dapat menunjukkan gejala yang sangat beragam, dari gejala ringan hingga berat dan dapat mengancam nyawa<sup>3</sup>. Gejala-gejala berat yang berdampak fatal lebih sering dialami oleh pasien usia lanjut<sup>2</sup>. Studi epidemiologi yang dilakukan di Cina, menunjukkan rentang usia terbanyak terjangkit virus ini usia 30-79 tahun (87%) dengan rata-rata usia antara 47-56 tahun dan disertai penyakit penyerta. Sedangkan untuk usia diatas 80 tahun atau di bawah 19 tahun lebih jarang<sup>1</sup>.

Akhir-akhir ini ditemukan kejadian infeksi SARS-CoV-2 disertai dengan komplikasi atau manifestasi neurologis, seperti: ensefalopati, ensefalitis, stroke, dan penyakit saraf perifer akut<sup>4</sup>. Infeksi SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi sistem saraf dengan kemampuan neurotrofik dari virus korona ini, terlihat dari virus yang mampu memasuki sistem saraf melalui bulbus olfaktorius sehingga menyebabkan peradangan dan demielinisasi. Gejala yang ditemukan berupa hilangnya indra penciuman pada 60% kasus.<sup>5</sup> Selain daripada itu, penyakit ini juga dapat mencetuskan proses autoimun pada sistem saraf perifer. Hal ini ditandai dengan dilaporkannya beberapa kasus Sindrom Guillain-Barre (SGB) pada pasien COVID-19 selama

bulan Desember 2019 hingga Juni 2020. Di Italia selama 1 bulan didapatkan 5 pasien SGB di 3 rumah sakit berbeda<sup>6</sup>. Sindrom Guillain-Barre adalah penyakit demielinisasi akut dengan kelemahan simetris progresif yang biasanya dimulai dari area distal kemudian beranjak ke proksimal dan disebabkan oleh mekanisme autoimun<sup>7</sup>. Seperti yang kita ketahui, infeksi virus merupakan salah satu faktor predisposisi untuk terjadinya penyakit autoimun. Tulisan ini dibuat dengan tujuan menjelaskan patogenesis terjadinya SGB pada infeksi SARS-CoV-2 dan meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap kejadian ini.

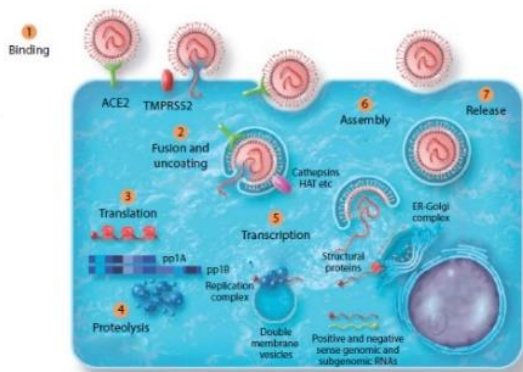
### Mekanisme SARS-CoV-2 menginvasi Manusia

Virus korona merupakan virus yang memiliki pembungkus, dan RNA berantai tunggal dengan panjang ~30 kb. Virus ini dapat menginfeksi berbagai spesies, hanya genera  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dapat menginfeksi mamalia<sup>2</sup>. Dalam 20 tahun terakhir, 3 jenis virus korona baru telah muncul, yang pertama SARS-CoV pada tahun 2002, *Middle East Respiratory Syndrome – Corona Virus* (MERS-CoV) pada tahun 2012, dan SARS-CoV-2 pada tahun 2019, diyakini ketiganya berasal dari kelelawar<sup>8</sup>. *Severe Acute Respiratory Syndrom – Corona Virus -2* di klasifikasikan ke dalam virus korona  $\beta$  dan virus ini merupakan virus yang juga menyebabkan penyakit parah pada manusia<sup>2</sup>.

Seperti pada umumnya infeksi virus, siklus hidup virus terdiri dari 5 tahapan, yaitu: perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan<sup>2</sup>. *Severe Acute Respiratory Syndrom – Corona Virus -2* di lapi oleh 4 struktural protein: *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N)<sup>1</sup>. S protein terdiri dari 2 fungsional subunit; subunit S1 bertanggung jawab untuk perlekatan ke reseptor sel inang dan subunit S2 berfungsi untuk penggabungan antara virus dengan membran sel<sup>2</sup>. Setelah penggabungan terjadi, *Transmembrane Serine Protease Type 2* (TMPRSS2) pada permukaan sel inang akan membersihkan reseptor seluler *Angiotensin-Converting Enzyme2* (ACE2) dan mengaktifkan reseptor untuk perlekatan S protein. Aktivasi reseptor ini memungkinkan virus untuk masuk ke dalam sel<sup>9</sup>. Sehingga untuk berikatan dengan sel inang dan dapat masuk ke dalamnya, SARS-CoV-2 sangat dipengaruhi oleh ACE2 dan TMPRSS2. ACE2 banyak diekspresikan di paru, jantung, ileum, ginjal, dan kandung kemih<sup>2,9</sup>.

Material genomik yang dilepaskan adalah mRNA, kemudian diendapkan ke dalam sitoplasma dan terjadilah translasi dari ORF1a/b. Poliprotein yang

dihasilkan dari ORF1a/b dibelah oleh protease virus dan membebaskan 16 protein nonstruktural sebagai acuan dari replikasi virus. Kompleks replikasi dibentuk di vesikel membran ganda, menciptakan RNA genom panjang serta RNA subgenom yang menyandikan gen struktur S, E, M, dan N serta ORF aksesoris yang mungkin berperan dalam modulasi respons sel inang. Selanjutnya seluruh partikel-partikel virus yang baru akan dibentuk di *Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment* (ERGIC) dan dikirim keluar dari sel melalui eksositosis (Gambar 1)<sup>1,9</sup>.



**Gambar 1.** Siklus hidup SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Proses SARS-CoV-2 memasuki sel inang dan mengalami replikasi untuk menghasilkan SARS-CoV-2 baru.

### Respons Sel Inang terhadap SARS-CoV-2

Penularan SARS-CoV-2 umumnya ditularkan melalui orang ke orang melalui mikro dan makro droplet yang dipercikkan ke udara (yang mampu mencapai 2 meter) dan dapat hinggap di permukaan benda hingga beberapa hari. Karena virus ini masuk melalui saluran pernapasan, maka target dari virus ini adalah ACE2 reseptor yang ada di epitelium organ pernapasan<sup>3</sup>. Meskipun tidak menutup kemungkinan bereaksi dengan ACE2 reseptor yang lain. Gejala seseorang yang terinfeksi virus ini sangatlah beragam, mulai dari tidak bergejala hingga gejala berat dan sangat berat. Masuknya virus ini ke dalam sel inang akan menstimulasi sistem imun, yang diawali dengan perlawanan dari sistem imun bawaan melalui *Antigen Presenting Cell* (APC), contohnya *Dendritic Cell* (DC) dan makrofag sebagai garis depan sistem imun. Selanjutnya DC dan makrofag ini juga memperantarai terbentuknya sistem imun adaptif<sup>2</sup>.

*Antigen Presenting Cell* sebagai salah satu respons imun bawaan, memiliki *Pattern Recognition Receptor* (PRR). Setiap PRR ini dapat menginduksi berbagai macam respons biologis berbeda untuk setiap protein aktivasi dari virus<sup>10</sup>. Selanjutnya

akan memicu sekresi sitokin-sitokin proinflamasi sebagai respons awal untuk bertahan dari infeksi virus. Sebagai pembawa antigen asing, APC akan memaparkan antigen virus korona kepada sel *T-helper* (Th) melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas 1, dan ini akan memicu pelepasan *Interleukin* (IL)-12 sebagai molekul *co-stimulator* untuk lebih lanjut merangsang aktivasi sel Th1. Selain stimulasi Th1, pelepasan IL-12 dan Interferon (IFN)- $\alpha$ , peningkatan ekspresi MHC kelas 1 dan aktivasi sel *Natural Killer* (NK) yang juga diperlukan untuk perlawanan terhadap replikasi virus. Hal ini juga akan memulai produksi sitokin proinflamasi melalui jalur signaling NF- $\kappa$ B. IL-17 adalah sitokin proinflamasi yang meningkat ketika infeksi SARS-CoV-2 terjadi. Sitokin ini selanjutnya mendatangkan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dan mengaktifkan beberapa sitokin dan kemokin proinflamasi lainnya termasuk IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$ , dan MCP-1<sup>2,9</sup>.

Aktivasi dari sel Th1 dapat menstimulasi sel *T suppressor*, yang salah satu efeknya akan membunuh sel yang terinfeksi virus korona. Di waktu yang sama, sel *T-helper* juga menstimulasi respons imun humoral dengan memproduksi antigen spesifik antibodi melalui aktivasi sel B<sup>9</sup>.

### Kejadian SARS-CoV-2 disertai dengan SGB

Sindrom Guillain-Barre adalah suatu polineuropati inflamasi dengan karakteristik onset akut, progresivitas cepat, kelemahan otot simetris, bersifat asenden, dengan hipo sampai arefleksia<sup>7</sup>. Namun demikian terdapat juga varian yang berbeda, seperti Sindrom Miller Fisher yang ditandai dengan ataksia, oftalmoplegia, dan arefleksia<sup>11</sup>. Penyebab pada pasien SGB masih menjadi pertanyaan menarik sampai saat ini bahkan ada beberapa kasus yang penyebabnya masih belum diketahui, tetapi 50-70% kasus muncul setelah 1-2 minggu mengalami infeksi di saluran pernapasan atau saluran cerna, atau stimulus imun lain yang menginduksi respons autoimun menyimpang yang menargetkan susunan saraf tepi pada akar-akar saraf spinalnya<sup>7</sup>.

Sistem imun secara normal mempunyai kemampuan untuk bereaksi dengan berbagai agen infeksi, tanpa bereaksi dengan *self-antigen*. Regulasi sistem imun terhadap *self-antigen* merupakan proses yang kompleks dan melibatkan upaya toleransi imunologis, sementara di sisi lain sistem imun juga harus bereaksi melawan infeksi<sup>12</sup>. Toleransi imunologis adalah berkurangnya atau hilangnya suatu kemampuan untuk mengadakan respons imunologis sementara waktu atau selama-

lamanya berkurang atau tidak ada sama sekali. Bila terjadi suatu kegagalan dalam toleransi imunologis akan berpotensi untuk terjadinya penyakit autoimun<sup>10</sup>.

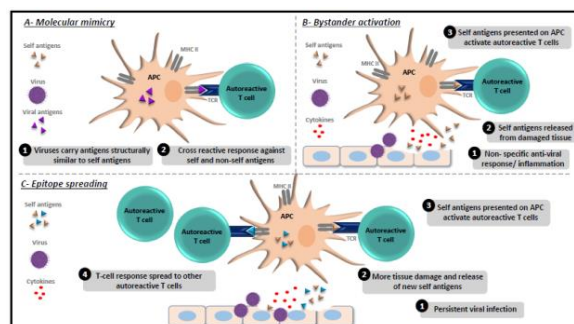
Kegagalan toleransi imunologis dipengaruhi beberapa faktor, yaitu: faktor genetik dan faktor lingkungan (infeksi dan inflamasi). Beberapa faktor lingkungan yang diduga bertanggung jawab, antara lain: trauma dan infeksi. Infeksi yang paling sering mengakibatkan gangguan toleransi imunologis adalah infeksi virus. Virus dapat menyebabkan akselerasi dan eksaserbasi kerusakan pada keadaan kehilangan toleransi imunologis<sup>12</sup>. Berdasarkan data yang ada, autoimunitas yang diinduksi oleh virus dapat diaktifkan melalui berbagai mekanisme termasuk mimikri molekuler, penyebaran epitope, *bystander activation*, dan imortalisasi sel B yang terinfeksi (Gambar 2)<sup>13</sup>.

Jenis virus dan bakteri yang tersering mendahului terjadinya SGB, yaitu: *Campylobacter jejuni*, *Epstein-Barr virus* (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Mycoplasma pneumonia*, dan baru-baru ini ini juga telah diungkapkan virus zika memiliki hubungan terhadap terjadinya SGB<sup>11</sup>. Virus dapat menginduksi intoleransi imun. Diketahui bahwa sel efektor Th yang memegang peran protektif penting terhadap sebagian besar agen infeksi. Sel Th1 memproduksi IL-2, IFN- $\gamma$  dan TNF, yang tidak saja bertanggung jawab atas respons imun seluler yang melibatkan aktivasi makrofag tetapi juga bekerja sama dengan sel B untuk memproduksi antibodi terhadap infeksi bersangkutan. Bila virus tidak segera disingkirkan, sel Th1 yang telah teraktivasi tersebut berbahaya bagi pejamu karena ia dapat terus mengaktifkan makrofag dan sel *T suppressor*. Selain itu keberadaan sel Th lain yaitu Th17, yang memproduksi sitokin IL-17 juga berpengaruh. Sitokin IL-17 dapat menginduksi inflamasi dengan cara merangsang fibroblas, endotel, dan makrofag untuk memproduksi kemokin CSF, dan *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) yang diikuti dengan rekrutmen PMN<sup>12,14</sup>.

Mekanisme yang mendasari patogenesis dari SGB adalah pembentukan antibodi anti-gangliosida karena mekanisme mimikri molekuler. Diyakini bahwa virus atau agen infeksi membawa struktur antigen yang serupa dengan *self-antigen*, yang akan mengakibatkan aktivasi sel B dan T untuk memicu terjadinya reaktivasi silang melawan antigen yang berasal dari dirinya sendiri<sup>11,13</sup>.

Baru-baru ini juga telah dilakukan pengamatan pada rangkaian asam amino virus SARS-CoV-2 yang berpotensi mengakibatkan kerusakan pada sistem

saraf perifer. Pada pengamatan tersebut didapatkan mimikri molekuler antara virus dan *human heat shock protein* (HSP) 90 dan 60, yang dihubungkan dengan SGB [15]. Mekanisme mimikri molekuler ini juga ditemukan pada agen infeksi lain yang menyebabkan SGB, salah satunya yang paling sering pada *Campylobacter jejuni*, dinding selnya mengekspresikan lipo-oligosakarida yang secara struktur mirip terhadap gangliosida dari saraf<sup>11</sup>.



**Gambar 2.** Mekanisme infeksi virus mengganggu toleransi imun.<sup>13</sup> Infeksi virus dapat menyebabkan terjadinya toleransi imunologi melalui beberapa cara seperti mimikri molekuler, penyebaran epitope dan *bystander activation*.

Reaksi inflamasi yang berat pada pasien COVID-19 di laporkan mengalami peningkatan plasma konsentrasi dari sitokin proinflamasi, termasuk IL-6, IL-10, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF), *Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP1), *Macrophage Inflammatory Protein* (MIP)1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ . Semakin parah kondisi pasien, semakin tinggi IL-6 mereka. Sel Th dan T supresor diaktifkan oleh karena ekspresi CD69, CD38, dan CD44 yang tinggi. Ekspresi yang tinggi dari Tm3+ PD-1+ pada sel T menunjukkan bahwa sel T mengalami kelelahan. Kelelahan pada sel T dapat memicu progresifitas dari penyakit [2,9]. Temuan lain pada pasien dengan kondisi yang berat, terjadi penyimpangan pada sel Th, dimana sel Th mengekspresikan IFN- $\gamma$  dan GM-CSF. GM-CSF dapat membantu membedakan sel imun bawaan dan meningkatkan fungsi sel T, tetapi juga dapat memicu kerusakan jaringan secara berlebihan. GM-CSF+, IFN- $\gamma$ +, sebelumnya juga ditemukan pada respons sel T terhadap percobaan ensefalomielitis autoimun. Kondisi ini disebut sebagai badai sitokin<sup>2,16</sup>.

Dengan adanya intoleransi imun dan badai sitokin, pada pasien COVID-19 sudah berada dalam kondisi inflamasi berlebihan. Dengan virus SARS-CoV2 menyebabkan terjadinya mimikri molekuler, maka kemungkinan terjadinya SGB meningkat. Namun

tidak dapat dipungkiri, hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian-penelitian akan hubungan virus korona seperti MERS dan SARS terhadap SGB masih memerlukan penelitian lebih lanjut, namun virus korona sebelumnya juga menyebabkan adanya intoleransi imun, walaupun diperkirakan dengan reaksi inflamasi tidak seberat pada COVID-19<sup>17</sup>. Hal ini kemungkinan dapat menjelaskan mengapa SGB lebih jarang ditemukan pada virus korona sebelumnya.

Kasus-kasus yang muncul menyertai infeksi SARS-CoV-2 selama masa pandemi ini sangatlah beragam, termasuk memengaruhi sistem saraf dalam bentuk penyakit autoimun<sup>18</sup>. Sejak bulan Desember 2019, peningkatan kasus SARS-CoV-2 semakin banyak setiap harinya hingga saat ini lebih dari 18 juta orang terinfeksi dan terus meningkat<sup>2,19</sup>. Beberapa kasus diantaranya menunjukkan gejala-gejala penyakit autoimun, seperti SGB<sup>18</sup>. Selama 1 bulan di Italia didapatkan 5 pasien SGB disertai infeksi SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Berdasarkan pencarian laporan kasus selama bulan Desember 2019 hingga Juni 2020 ditemukan sebanyak 12 laporan kasus yang menunjukkan pasien terinfeksi SARS-CoV-2 dan gejala SGB<sup>20-31</sup>.

Kasus pertama SARS-CoV-2 disertai dengan SGB dilaporkan di China. Pasien mengeluhkan paraparesis dan arefleksia yang semakin memburuk, dalam 3 hari kelemahan hingga ke ekstremitas atas. Pada awal keluhan, pasien ini dilakukan usap nasofaring SARS-CoV-2 oleh karena pasien mempunyai riwayat kembali dari Wuhan, namun hasilnya negatif. Selama 8 hari perawatan, pasien di swab ulang dengan hasil yang positif. Hasil pemeriksaan cairan serebrospinal menunjukkan disosiasi sitoalbuminik dan elektromiografi menunjukkan gambaran *Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* (AIDP). Pasien ditatalaksana menggunakan *Intravenous Immunoglobulin* (IVIg) dan menunjukkan perbaikan<sup>20</sup>. Untuk membuktikan kemungkinan koinsidensi dan terinfeksi saat dirawat masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan patofisiologi SGB, waktu munculnya gejala SGB yaitu satu hingga dua minggu setelah terkonfirmasi COVID-19, dan tingginya angka SGB pada pasien COVID, maka beberapa peneliti menyatakan bahwa hal ini lebih sekedar koinsidensi.

Kasus lain yang menarik, pada laporan kasus juga ditemukan Sindrom Miller-Fisher, yang merupakan varian jarang dari SGB. Kasus dilaporkan di Spanyol. Pasien-pasien pada studi tersebut adalah pasien yang sudah terkonfirmasi COVID-19

pertama kali dan gejala muncul tiga hari setelah terkonfirmasi COVID-19. Pasien COVID-19 pada studi-studi tersebut menunjukkan paresis nervus okulomotor dekstra, paresthesia perioral, arefleksia, ataksia, dan peningkatan konsentrasi protein pada cairan serebrospinal. Sedangkan pada pemeriksaan antigangliosida antibodi hasilnya positif antibodi GD1b. Antibodi GD1b adalah antibodi yang menyerang gangliosida yang ditemukan di saraf perifer. Pasien menunjukkan perbaikan setelah mendapat IVIg<sup>31</sup>.

*Severe Acute Respiratory Syndrome – Corona Virus -2* dan kejadian SGB pada kumpulan laporan kasus ini terjadi baik pada laki-laki maupun perempuan pada usia dewasa tua, dimana usia yang paling muda dilaporkan usia 50 tahun (Tabel 1)<sup>20-31</sup>. Kejadian SGB atau kondisi neuropatologis lain pada usia tua dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan seperti kehilangan toleransi imunologis, berkurangnya sel *T suppressor* saat terjadi inflamasi kronis, imunodefisiensi yang progresif, penurunan jumlah produksi sel T prekursor di sumsum tulang, dan penurunan output sel T perifer<sup>32</sup>.

Pada hasil cairan serebrospinal dari keseluruhan pasien yang dilakukan pemeriksaan, menunjukkan disosiasi sitoalbuminik dan tidak ditemukan SARS-CoV-2 pada cairan serebrospinal (Tabel 1)<sup>20-31</sup>. Hal ini menunjukkan tidak ada infeksi langsung pada akar saraf atau replikasi virus intratekal. Hasil antibodi anti-gangliosida negatif pada 3 pasien yang diperiksa, namun pada pasien yang dilaporkan dengan Sindrom Miller-Fisher ditemukan antibodi anti-gangliosida GD1b<sup>29</sup>. Keberadaan antibodi GD1b mengarah pada imun respons yang terbentuk setelah infeksi virus pada kasus SGB pada umumnya<sup>33</sup>.

Hasil dari pemeriksaan elektromiografi menunjukkan varian AIDP yang paling sering dilaporkan. Tidak ditemukan kelainan radiologis pada pasien-pasien yang dilaporkan pada kasus ini yang berhubungan dengan SGB. Tatalaksana pada hampir keseluruhan pasien laporan kasus ini menggunakan immunoglobulin intravena 0,4 g/kgBB/hari selama 5 hari. Sedangkan untuk luaran klinis, pada kasus-kasus dengan penyakit penyerta dan usia sangat tua menunjukkan luaran klinis yang buruk (Tabel 1)<sup>20-31</sup>.

Hubungan terjadinya SGB pada pasien COVID-19 masih belum dapat ditentukan secara jelas. Dari laporan kasus yang ditemukan, menunjukkan varian yang beragam dan tidak adanya kecenderungan spesifik. Masih banyak faktor-faktor lain, yang mungkin mengakibatkan SGB

**Tabel 1.** Gambaran Demografis dan Manifestasi Klinis Pasien Terinfeksi SARS-CoV-2 dengan SGB

Penulis	Lokasi	Usia Pasien/ Jenis Kelamin	RPD	Gejala COVID (Kronologi)	Onset Gejala Awal	Gejala dan Tanda Neurologi	EMG	SGB Varian	CSS	Antibodi Anti- Gangliosida	Tatalaksana SGB (Durasi)	Luaran Klinis
Zhao, dkk <sup>20</sup>	China	61 tahun/ Perempuan	Tidak Disebutkan	Batuk dan demam (Riwayat kembali dari Wuhan 4 hari sebelum MRS, hasil swab negatif -> hari ke 8 di RS, pasien menunjukkan gejala COVID dan hasil swab positif)	4 hari setelah kembali dari Wuhan	<b>Gejala dan Tanda:</b> Paraparesis tipe LMN dan diapatkan tetraparesis tipe LMN disertai hipestesia (raba halus) area distal yang progresif dalam 3 hari.	Dilakukan hari ke 5	AIDP	Peningkatan protein (124 mg/dL), Leukosit normal	Tidak Dilakukan	IVIg	Perbaikan
Juliao, dkk <sup>21</sup>	Spain	61 tahun/ Laki-laki	Tidak Disebutkan	Batuk dan demam (10 hari sebelum MRS)	10 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Air menetes keluar dari sudut bibir kanan. <b>Saat MRS (1 hari sejak gejala awal):</b> Paresis Fasialis Bilateral	Tidak Dilakukan	-	Peningkatan protein minimal (44 mg/dL), Leukosit normal, SARS-CoV-2 pada CSS negatif	Tidak Dilakukan	Prednison oral dosis rendah (2 minggu)	Perbaikan
Virani, dkk <sup>22</sup>	USA	54 tahun/ Laki-laki	Tidak Disebutkan	Batuk, demam, dan diare (10 hari sebelum MRS)	8 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Rasa tebal dan lemah ekstremitas bawah. <b>Saat MRS (2 hari sejak gejala awal):</b> Paraparesis tipe LMN dan selama perawatan berkembang menjadi tetraparesis disertai dyspnea dan retensio urin.	Tidak Dilakukan	-	Tidak Dilakukan	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVIg (5 hari)	Perbaikan

Alberti, dkk <sup>23</sup>	Italy	71 tahun/ Laki-laki	Hipertensi, Aneurisma Aorta Abdominal, Kanker Paru	Demam (7 hari sebelum MRS)	4 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Kesemutan dan kelemahan pada ekstremitas bawah yang segera diikuti kelemahan pada keempat ekstremitas. <b>Saat MRS (3 hari sejak gejala awal):</b> Tetraparesis tipe LMN, hipesthesia dengan pola “ stocking and glove” dan dyspnea.	Dilakukan	AIDP	Peningkatan protein ringam (54 mg/dL), Leukositosis ringan (9 sel/ $\mu$ L), SARS-CoV-2 pada CSS negatif	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVig (5 hari)	erb urukan (Meninggal)
Scheidl, dkk <sup>24</sup>	German	54 tahun/ Perempuan	Tidak Disebutkan	Tanpa gejala (Riwayat kontak pasien COVID)	3 minggu setelah test COVID positif	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Sempat mengeluh gangguan pembau dan perasa namun segera menghilang (7 hari sebelum test covid). <b>Saat MRS (4 minggu gejala awal):</b> Paraparesis tipe LMN, parasthesia pada keempat ekstremitas. Selama 2 hari perawatan, paraparesis memberat dan mengeluh	Dilakukan saat awal MRS dan 14 hari setelahnya	AIDP	Peningkatan protein, Leukosit normal, Immunoassay, dan Lyme-serology negatif. SARS-CoV-2 pada CSS tidak dites	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVig (5 hari)	Perbaikan
Otmami, dkk <sup>25</sup>	Maroco	70 tahun/ Perempuan	Atritis Rematoid	Batuk (13 hari sebelum MRS)	10 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Kesemutan dan lemas pada keempat ekstremitas yang semakin memburuk dalam 2 hari. <b>Saat MRS (3 hari sejak gejala awal):</b> Tetraparesis tipe LMN, lasegue sign positif bilateral.	Dilakukan hari ke 10	AMSAN	Tidak Dilakukan	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVig (5 hari)	Perbaikan minimal

Camdessanche, dkk <sup>26</sup>	France	64 tahun/ Laki-laki	Tidak Disebutkan	Batuk dan demam (Saat di rawat di RS dengan robekan rotator cuff)	11 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala dan Tanda:</b> Parastesia pada keempat ekstremitas dan didapatkan tetraplegia tipe LMN, hipesthesia (vibrasi) pada kaki dan tangan, dan disfagia	Dilakukan hari ke 5	AIDP	Peningkatan protein (1.66 g/L), Leukosit normal	Negatif	0.40 g/kg/hari IVlg (5 hari)	Tidak Disebutkan
Coen, dkk <sup>27</sup>	Swiss	70 tahun/ Laki-laki	Tidak Disebutkan	Batuk kering, lemas, dan nyeri otot (10 hari sebelum MRS)	6 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal:</b> Paraparesis kemudian gejala semakin memburuk dengan disertai allodynia (1 hari berikutnya) dan gangguan bladder dan bowel (3 hari berikutnya). <b>Saat MRS (4 hari sejak gejala awal):</b> Paraparesis tipe LMN ,allodynia.	Dilakukan	AIDP	Disosiasi sitoalbuminik dan SARS-CoV-2 pada CSS negatif	Negatif	0.40 g/kg/hari IVlg (5 hari)	Perbaikan
Sedaghat, dkk <sup>28</sup>	Iran	65 tahun/ Laki-laki	DMT2	Batuk, demam, dan sesak hilang timbul (14 hari sebelum MRS)	9 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Lemas tungkai bawah yang menjadi lemas pada keempat ekstremitas dan kedua sisi wajah 4 hari setelahnya. <b>Saat MRS (5 hari sejak gejala awal):</b> Tetraparesis tipe LMN, hipesthesia(vibrasi dan raba halus) area distal ankle dan wajah.	Dilakukan hari ke 9	AMAN	Peningkatan protein (1 g/L), Leukosit normal, SARS-CoV-2 pada CSS negatif	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVlg (5 hari)	Tidak Disebutkan
Padroni, dkk <sup>29</sup>	Italy	70 tahun/ Perempuan	Tidak Disebutkan	Batuk kering dan demam (25 hari sebelum MRS)	24 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Tangan dan kaki kesemutan, susah untuk berjalan, yang semakin memberat. <b>Saat MRS (1 hari sejak gejala awal):</b> Tetraparesis tipe LMN, hipesthesia (Raba halus dan sensasi nyeri). Pasien mengalami sesak napas dan kelemahan semakin memberat 4 hari kemudian.	Dilakukan hari ke 5	AIDP	Disosiasi sitoalbuminik	Tidak Dilakukan	0.40 g/kg/hari IVlg (5 hari)	Perbaikan



Ottaviani, dkk <sup>30</sup>	Italy	66 tahun/ Perempuan	Hipertensi	Batuk dan demam (10 hari sebelum MRS)	7 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Susah berjalan yang semakin memberat. <b>Saat MRS (3 hari sejak gejala awal):</b> Tetraparesis tipe LMN, selama perawatan pasien di swab ulang hasil positif, dan kelemahan semakin memberat, hipestesia (raba), facial palsy, sesak napas, dan akhirnya jatuh ke sepsis	Dilakukan hari ke 10	Dermielinisasi pola campuran dengan kerusakan aksonal	Disosiasi sitoalbuminik	Negatif	0.40 g/kg/hari iVig (5 hari)	Perburukan
Gutierrez, dkk <sup>31</sup>	Spain	50 tahun/ Laki-laki	Asma Bronkial	Batuk, nyeri kepala, dan demam (5 hari sebelum MRS)	3 hari setelah gejala COVID	<b>Gejala Awal yang dirasakan pasien:</b> Hilangnya rasa pembau dan pengecap. <b>Saat MRS (2 hari sejak gejala awal):</b> Paresthesia perioral, ataksik gait, internuclear ophtalmoparesis dekstra, arefleksia	Tidak Dilakukan	Sindrom Miller Fisher	Peningkatan protein (80 mg/dl), Leukosit normal	GD1b-IgG	0.40 g/kg/hari iVig (5 hari)	Perbaikan

**Keterangan:** RPD: Riwayat Penyakit Dahulu; DMT2: Diabetes Mellitus2; COVID: Corona Virus Disease; RS: Rumah Sakit; MRS: Masuk Rumah Sakit; LMN: Lower Motor Neuron; AMAN: Acute Motor Axonal Polyneuropathy; AIDP: Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; AMSAN: Acute Motor Sensory Axonal Neuropathy; CSS: Cairan Serebrospinal; iVig: Intravenous Immunoglobulin; SGB: Sindrom Guillain-Barre

pada pasien yang dilaporkan. Hal ini juga disebabkan, masih terbatasnya penelitian dan pengetahuan mengenai SARS-CoV-2 itu sendiri. Selain itu untuk mengetahui hubungan sebab akibat dari SGB dan SARS-CoV-2 diperlukan data epidemiologi yang lebih banyak.

### Simpulan

Selama masa pandemi SARS-CoV-2 ini memang tampak adanya peningkatan kasus SGB. Hampir di seluruh dunia ditemukan laporan kasus SGB, terutama laporan yang ditemukan di Italia yang cenderung meningkat. Sebagai klinisi kita harus memiliki kewaspadaan terhadap kasus-kasus tersebut. Sehingga nantinya kita dapat mendiagnosis dengan segera dan diharapkan pasien akan memiliki luaran yang baik. Meskipun secara teori untuk mengalami gangguan toleransi imunologis kemungkinan lebih beresiko pada pasien dengan gejala SARS-CoV-2 yang berat,

namun hal tersebut tidak ditemukan pada kumpulan laporan kasus. Mekanisme molekular mimikri diduga sebagai penyebab terjadinya SGB pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2, juga pada pasien-pasien laporan kasus yang dilakukan pemeriksaan antibodi anti-gangliosida sebagian besar negatif. Oleh sebab itu masih belum dapat dipastikan secara jelas bagaimana mekanisme infeksi SARS-CoV-2 mengakibatkan terjadinya penyimpangan respons imun yang mempengaruhi sistem saraf perifer. Masih diperlukannya penelitian lebih mendalam mengenai virus SARS-CoV-2 itu sendiri dan laporan kasus yang lebih banyak serta pemeriksaan yang lengkap pada kasus-kasus SGB dengan infeksi SARS-CoV-2.

### Konflik Kepentingan

Peneliti tidak memiliki konflik kepentingan dalam publikasi artikel ini.

### Daftar Rujukan

1. Pericàs, J M, M Hernandez-Meneses, T P Sheahan, E Quintana, J Ambrosioni, E Sandoval, C Falces, et al. "COVID-19: From Epidemiology to Treatment." *European Heart Journal*. 2020;41:2092–2112.
2. Yuki, Koichi, Miho Fujiogi, and Sophia Koutsogiannaki. "COVID-19 Pathophysiology: A Review." *Clinical Immunology*. 2020;215:108427.
3. Wiersinga, W. Joost, Andrew Rhodes, Allen C. Cheng, Sharon J. Peacock, and Hallie C. Prescott. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review." *JAMA*. 2020.
4. Ellul, Mark A, Laura Benjamin, Bhagteshwar Singh, Suzannah Lant, Benedict Daniel Michael, Ava Easton, Rachel Kneen, Sylviane Defres, Jim Sejvar, and Tom Solomon. "Neurological Associations of COVID-19." *The Lancet Neurology*. 2020.
5. Carod Artal, Francisco Javier. "Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19." *Revista de Neurología*. 2020;70:311.
6. Toscano, Gianpaolo, Francesco Palmerini, Sabrina Ravaglia, Luigi Ruiz, Paolo Invernizzi, M. Giovanna Cuzzoni, Diego Franciotta, et al. "Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2." *New England Journal of Medicine*. 2020;382:2574–76.
7. Ziganshin, Rustam H., Olga M. Ivanova, Yakov A. Lomakin, Alexey A. Belogurov, Sergey I. Kovalchuk, Igor V. Azarkin, Georgij P. Arapidi, et al. "The Pathogenesis of the Demyelinating Form of Guillain-Barre Syndrome (GBS): Proteo-Peptidomic and Immunological Profiling of Physiological Fluids." *Molecular & Cellular Proteomics*. 2016;15: 2366–78.
8. Belouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra, and Gary R. Whittaker. "Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein." *Viruses*. 2012;4:1011–33.
9. Astuti, Indwiani, and Ysrafil. "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An Overview of Viral Structure and Host Response." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14: 407–12.
10. Braciale T and Hahn Y. "Immunity to Viruses." *Immunological Reviews*. 2013;255:5-12.
11. Esposito, Susanna, and Maria Roberta Longo. "Guillain-Barré Syndrome." *Autoimmunity Reviews*. 2017;16: 96–101.
12. Kresno SB. *Imunologi: Diagnosis Dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010:364-381.
13. Smatti, Maria K., Farhan S. Cyprian, Gheyath K. Nasrallah, Asmaa A. Al Thani, Ruba O. Almishal, and Hadi M. Yassine. "Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms." *Viruses*. 2019;11:762.

14. Fousteri, Georgia, and Amy Dave Jhatakia. "Viral Infections and Autoimmune Disease: Roles of LCMV in Delineating Mechanisms of Immune Tolerance." *Viruses*. 2019;11:885.
15. Lucchese, Guglielmo, and Agnes Flöel. "SARS-CoV-2 and Guillain-Barré Syndrome: Molecular Mimicry with Human Heat Shock Proteins as Potential Pathogenic Mechanism." *Cell Stress and Chaperones*. 2020.
16. Shiomi, Aoi, and Takashi Usui. "Pivotal Roles of GM-CSF in Autoimmunity and Inflammation." *Mediators of Inflammation*. 2015:1–13.
17. Dandekar, Ajai A., and Stanley Perlman. "Immunopathogenesis of Coronavirus Infections: Implications for SARS." *Nature Reviews Immunology*. 2005;5: 917–27.
18. Ehrenfeld, Michael, Angela Tincani, Laura Andreoli, Marco Cattalini, Assaf Greenbaum, Darja Kanduc, Jaume Alijotas-Reig, et al. "Covid-19 and Autoimmunity." *Autoimmunity Reviews*. 2020;19: 102597.
19. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed July 30, 2020.
20. Zhao, Hua, Dingding Shen, Haiyan Zhou, Jun Liu, and Sheng Chen. "Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection: Causality or Coincidence?" *The Lancet Neurology*. 2020;19:383–84.
21. Juliao Caamaño, David Salomón, and Rubén Alonso Beato. "Facial Diplegia, a Possible Atypical Variant of Guillain-Barré Syndrome as a Rare Neurological Complication of SARS-CoV-2." *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020; 77:230–32.
22. Virani, Ahmed, Erica Rabold, Taylor Hanson, Aaron Haag, Rawiya Elrufay, Tariq Cheema, Marvin Balaan, and Nitin Bhanot. "Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection." *IDCases*. 2020;20:e00771.
23. Alberti, Paola, Simone Beretta, Marco Piatti, Aristotelis Karantzoulis, Maria Luisa Piatti, Patrizia Santoro, Martina Viganò, et al. "Guillain-Barré Syndrome Related to COVID-19 Infection." *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020; 7: e741.
24. Scheidl, Erika, Daniel Diez Canseco, Aleksandar Hadji-Naumov, and Benjamin Bereznai. "GUILLAIN-BARRÉ Syndrome during SARS-CoV -2 Pandemic: A Case Report and Review of Recent Literature." *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020;2: 204–7.
25. El Otmani, H., B. El Moutawakil, M.-A. Rafai, N. El Benna, C. El Kettani, M. Soussi, N. El Mdaghri, H. Barrou, and H. Afif. "Covid-19 and Guillain-Barré Syndrome: More than a Coincidence!" *Revue Neurologique*. 2020; 176:518–19.
26. Camdessanche, J.-P., J. Morel, B. Pozzetto, S. Paul, Y. Tholance, and E. Botelho-Nevers. "COVID-19 May Induce Guillain-Barré Syndrome." *Revue Neurologique*. 2020;176:516–18.
27. Coen, Matteo, Grégoire Jeanson, L. Alejandro Culebras Almeida, Annemarie Hübers, Florian Stierlin, Iris Najjar, Marie Ongaro, et al. "Guillain-Barré Syndrome as a Complication of SARS-CoV-2 Infection." *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:111–12.
28. Sedaghat, Zahra, and Narges Karimi. "Guillain Barre Syndrome Associated with COVID-19 Infection: A Case Report." *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;76:233–35.
29. Padroni, Marina, Vincenzo Mastrangelo, Gian Maria Asioli, Lucia Pavolucci, Samir Abu-Rumeileh, Maria Grazia Piscaglia, Pietro Querzani, Claudio Callegarini, and Matteo Foschi. "Guillain-Barré Syndrome Following COVID-19: New Infection, Old Complication?" *Journal of Neurology*. 2020;267:1877–79.
30. Ottaviani, Donatella, Federica Boso, Enzo Tranquillini, Ilaria Gapeni, Giovanni Pedrotti, Susanna Cozzio, Giovanni M Guarrera, and Bruno Giometto. "Early Guillain-Barré Syndrome in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case Report from an Italian COVID-Hospital." *Neurological Sciences*. 2020;41:1351–54.
31. Gutiérrez-Ortiz, Consuelo, Antonio Méndez, Sara Rodrigo-Rey, Eduardo San Pedro-Murillo, Laura Bermejo-Guerrero, Ricardo Gordo-Mañas, Fernando de Aragón-Gómez, and Julián Benito-León. "Miller Fisher Syndrome and Polyneuritis Cranialis in COVID-19." *Neurology*. 2020.
32. Peric, Stojan, Ivana Berisavac, Olivera Stojiljkovic Tamas, Sonja Rajic, Milica Babic, Milan Cvijanovic, Aleksandra Dominovic-Kovacevic, Ivana Basta, Ljiljana Beslac-Bumbasirevic, and Dragana Lavrnica. "Guillain-Barré Syndrome in the Elderly: Peric et Al." *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016;21:105–10.
33. Wakerley, Benjamin R, and Nobuhiro Yuki. "Infectious and Noninfectious Triggers in Guillain-Barré Syndrome." *Expert Review of Clinical Immunology*. 2013;9:627–39.