

MANIFESTASI KLINIS NEUROLOGIS PADA COVID-19

Aurelia Vania, Desie Yuliani, I Ketut Sumada

Departemen Neurologi, RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

Diterima 17 Juni 2020
Disetujui 10 Oktober 2020
Publikasi 25 November 2020
Korespondensi: aureliavanaia.aj@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Vania (et al). 2019. Manifestasi Klinis Neurologis pada COVID-19. Callosum Neurology Journal 3(3): 86-92.
DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i3.118>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan penyakit yang mudah menular dan menyebabkan kondisi pandemi saat ini. Manifestasi utama infeksi SARS-CoV-2 adalah gangguan sistem respirasi, tetapi manifestasi neurologis telah dilaporkan pada beberapa literatur.

Tujuan: Untuk menggambarkan manifestasi klinis neurologis yang dapat ditemukan pada pasien COVID-19.

Diskusi: Gejala neurologis yang dapat timbul pada COVID-19 bervariasi dari nyeri kepala, *dizziness*, anosmia, penyakit serebrovaskular, penurunan kesadaran, ensefalitis, meningitis, *Guillain-Barré Syndrome*, dan

gangguan muskuloskeletal. Manifestasi klinis neurologis terkadang muncul mendahului gejala tipikal COVID-19.

Simpulan: COVID-19 menyebabkan manifestasi klinis neurologis yang bervariasi dari gejala non-spesifik hingga gejala spesifik yang melibatkan sistem saraf pusat, sistem saraf tepi, dan muskuloskeletal. Infeksi virus ini perlu diwaspadai sebagai penyebab keluhan neurologis di masa pandemi dan manifestasi neurologis baru perlu diantisipasi selama perawatan pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, manifestasi neurologis, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Background: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) is a contagious disease that causes the current pandemic. The main manifestation of SARS-CoV-2 infection is respiratory system disorders, but neurological manifestations have been reported in some literature.

Purpose: To describe neurological manifestations in COVID-19 patients.

Discussion: Neurological symptoms that can arise in COVID-19 vary from headache, *dizziness*, anosmia, cerebrovascular disease, decreased consciousness, encephalitis, meningitis, *Guillain-Barré Syndrome*, and musculoskeletal disorders. Neurological manifestations

sometimes appear to precede the typical symptoms of COVID-19.

Conclusion: COVID-19 causes neurological clinical manifestations that vary from non-specific symptoms to specific symptoms involving the central nervous system, peripheral nervous system, and musculoskeletal. This viral infection needs to be watched out as a cause of neurological complaints during a pandemic and new neurological manifestations need to be anticipated during the treatment of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, neurologic manifestation, SARS-CoV-2

Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus yang saat ini dikenal dengan nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Penyakit ini pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir desember 2019.² *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan wabah COVID-19 sebagai darurat kesehatan global pada tanggal 30 Januari 2020. Wabah COVID-19 dideklarasikan oleh WHO sebagai pandemik global pada tanggal 11 Maret 2020.³ Hingga tanggal 09 Oktober 2020, kasus COVID-19 terkonfirmasi positif dilaporkan sebesar 36.361.054 kasus dengan angka kematian sebesar 1.056.186 di dunia. Jumlah kasus di Indonesia per 09 Oktober 2020 dilaporkan sebesar 320.564 kasus dengan angka kematian sebesar 11.580 kasus.⁴

Coronavirus merupakan virus RNA rantai tunggal dan memiliki 4 tipe yaitu: α -coronavirus, β -coronavirus, γ -coronavirus, dan δ -coronavirus. SARS-CoV-2 termasuk dalam famili β -coronavirus yang juga meliputi SARS-CoV-1, *Human Coronavirus* (HCoV)-OC43, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV, dan HCoV-HKU1. SARS-CoV-2 memiliki tingkat penularan dan infektivitas yang lebih tinggi dan tingkat kematian lebih rendah dibandingkan SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Gejala umum COVID-19 meliputi demam, batuk kering, *fatigue*, myalgia, dan dispnea. COVID-19 telah dilaporkan dapat menimbulkan gejala pada organ selain paru.¹

Salah satu studi di Wuhan melaporkan manifestasi neurologis ditemukan pada 36,4% pasien.⁵ Beberapa studi lain juga melaporkan terjadinya penyakit serebrovaskular, ensefalitis, dan gangguan neuromuskular pada pasien COVID-19.⁶⁻⁹ Komplikasi neuroinvasif juga diduga berperan sebagai salah satu penyebab gagal nafas dan kematian pada pasien dengan COVID-19.¹⁰⁻¹¹ Oleh karena itu, gangguan sistem neurologi pada COVID-19 di masa pandemik ini perlu dipelajari lebih lanjut dan diwaspadai. Artikel ini bertujuan untuk membahas mekanisme patofisiologi dan manifestasi klinis neurologis yang dapat terjadi pada COVID-19 berdasarkan studi yang ada.

Patogenesis Neuroinvasi

Studi sebelumnya menunjukkan subtipe β -coronavirus bersifat neurotropik. Hal ini mengindikasikan adanya potensi neurotropik pada SARS-CoV-2 yang termasuk subtipe β -coronavirus.¹¹⁻¹³ Target utama dari SARS-CoV-2 adalah sel epitel saluran pernafasan dan

gastrointestinal yang memiliki komponen *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). SARS-CoV-2 memiliki *spike protein surface* yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor ACE2. Reseptor ACE2 ini juga diekspresikan oleh sel neuron dan glia di otak sehingga otak dapat menjadi target potensial SARS-CoV-2.¹¹⁻¹² Mekanisme penyebaran SARS-CoV-2 ke otak belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat 2 kemungkinan mekanisme penyebaran virus ini yaitu: (1) penyebaran secara hematogen dan (2) penyebaran melalui lamina kribiformis dan bulbus olfaktori. SARS-CoV-2 dalam sirkulasi sistemik dapat menyebar ke sirkulasi serebral di mana perlambatan aliran darah pada mikrosirkulasi memungkinkan terjadinya interaksi *spike protein* SARS-CoV-2 dengan ACE2 yang diekspresikan pada endotel kapiler. Partikel virus yang berkembang dalam endotel, kerusakan dinding endotel, dan kerusakan sawar darah otak memfasilitasi masuknya virus ke dalam otak.¹²⁻¹³ Penyebaran SARS-CoV-2 ke otak melalui jalur non-ACE2 perlu dipertimbangkan. Virus dapat menyebar langsung melalui rute trans-sinaptik melalui bulbus olfaktorius. Penyebaran melalui jalur nasal didukung oleh studi yang menemukan gangguan penghidu berupa anosmia atau hiposmia pada penderita COVID-19.¹¹⁻¹⁴

Setelah invasi sistem saraf pusat (SSP), infeksi SARS-CoV-2 mencetuskan respon neuroinflamasi masif yang ditandai dengan terjadinya astrogliosis reaktif dan aktivasi mikroglia. Infeksi SARS-CoV-2 dapat mencetuskan badai sitokin yang dapat menyebabkan inflamasi dan cedera pada jaringan SSP.^{11,13,15} Hipotesis ini didukung dengan hasil studi di Cina yang menemukan bahwa kadar interleukin (IL)-6, *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (GCSF), *Interferon gamma-induced protein 10* (IP10), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP1), *Macrophage Inflammatory Proteins 1A* (MIP1A), dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF α) yang merupakan bagian dari sitokin dan kemokin plasma berkorelasi positif dengan beratnya gejala COVID-19.¹⁶⁻¹⁷ Proses infeksi virus juga menimbulkan respon inflamasi sistemik berat dan pelepasan sitokin, kemokin, dan sinyal inflamasi secara masif yang merusak sawar darah otak serta mencetuskan dan memperberat proses neuroinflamasi. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa inflamasi sistemik mengaktifasi *Toll-like Receptor* pada astrosit dan mikroglia sehingga mencetuskan neuroinflamasi yang dapat mengganggu homeostasis otak dan menyebabkan kematian neuron.¹¹ Wu dkk berpendapat bahwa virus corona merusak sistem saraf melalui jalur infeksi SSP

secara langsung. Infeksi SARS-CoV-2 bermanifestasi di SSP sebagai ensefalitis viral, *infectious toxic encephalopathy*, dan penyakit serebrovaskular akut.¹³

Kerusakan paru karena virus dapat menyebabkan terganggunya proses ventilasi yang akhirnya mencetuskan terjadinya hipoksia. Hipoksia di SSP mencetuskan proses metabolisme anaerob di mitokondria sehingga terjadi akumulasi asam laktat yang menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak, edema interstisial dan sel otak, obstruksi aliran darah serebral, dan nyeri kepala karena iskemia dan kongesti.¹³ Reseptor ACE2 diekspresikan di area medula ventrolateral dan nukleus traktus solitarius yang berperan penting dalam regulasi kardiovaskular dan respirasi. Invasi SARS-CoV-2 ke area ini dapat memperberat atau menyebabkan secara langsung gagal nafas pada pasien. Kombinasi proses neuroinflamasi dan hipoksia berat menyebabkan kerusakan hipokampus dan area kortikal yang berperan dalam fungsi neuropsikiatrik dan kognitif.¹¹

Manifestasi pada Sistem Saraf

Manifestasi neurologis akibat infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: 1) manifestasi SSP, 2) manifestasi sistem saraf tepi (SST), 3) manifestasi muskuloskeletal. Mao L dkk melaporkan insiden manifestasi SSP sebesar 24,8%, manifestasi SST 8,9%, dan manifestasi muskuloskeletal 10,7% dari 214 pasien. Sebagian besar manifestasi neurologis ini terjadi di awal perjalanan penyakit COVID-19 (median waktu hingga rawat inap: 1-2 hari), kecuali penyakit serebrovaskular dan gangguan kesadaran (median: 8-9 hari).⁵ Namun, beberapa studi menemukan penyakit serebrovaskular dan gangguan kesadaran sebagai keluhan utama pasien.^{6-7,19-21}

1. Manifestasi Sistem Saraf Pusat

Nyeri kepala dan *dizziness* merupakan gejala non-spesifik neurologis paling sering yang dilaporkan pada pasien COVID-19. Nyeri kepala merupakan gejala umum yang sering terjadi pada infeksi virus maupun bakteri. Insiden nyeri kepala pada COVID-19 dilaporkan sebesar 6,5-34% kasus dari beberapa studi.^{5,16,23-28} Studi Mao dkk melaporkan *dizziness* terjadi pada 16,8% pasien.⁵ Wang L dkk melaporkan insiden nyeri kepala sebesar 3,5% dan *dizziness* 3,8% pada pasien lansia dengan rata-rata usia 71±8 tahun.²⁹ Nyeri kepala dan *dizziness* merupakan gejala yang dapat ditemukan di awal perjalanan penyakit COVID-19.⁵

Gejala spesifik gangguan SSP pada COVID-19 dapat berupa penyakit serebrovaskular akut, kejang, gangguan kesadaran, meningitis/ensefalitis, dan ensefalopati.^{5-7,19-21} Mao dkk melaporkan manifestasi sistem saraf secara signifikan lebih sering ditemukan pada infeksi yang lebih berat daripada infeksi yang lebih ringan (45,5% vs 30,2%, $p=0,02$). Dari studi yang sama, gangguan kesadaran ditemukan pada 7,5% pasien dan penyakit serebrovaskular akut pada 2,8% pasien.⁵ Chen dkk juga menemukan penurunan kesadaran lebih sering ditemukan pada pasien yang meninggal daripada pasien yang sembuh (22% vs 1%).³⁰ Penyebab penurunan kesadaran pada pasien COVID-19 antara lain: ensefalitis viral, gangguan metabolik, ensefalopatik toksik, kejang dengan disorientasi postiktal, dan stroke.¹⁵

Mao L dkk menemukan dua dari enam pasien dengan penyakit serebrovaskular datang ke unit gawat darurat dengan keluhan hemiplegi yang timbul secara mendadak tanpa gejala tipikal COVID-19 (demam, batuk, anoreksia, dan diare), tetapi didapatkan hasil positif PCR SARS-CoV-2.⁵ Avula A dkk juga melaporkan 4 pasien dengan rata-rata usia 81 tahun yang terkonfirmasi positif COVID-19 datang dengan keluhan gangguan serebrovaskular.⁶ Studi di New York menemukan hasil yang berbeda di mana stroke *large-vessels* ditemukan pada 5 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan usia <50 tahun.¹⁹ Studi kasus di Yogyakarta melaporkan satu kasus stroke pada pasien usia 42 tahun yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan keluhan utama gejala stroke disertai batuk dan sesak nafas saat tiba di RS. Pada pasien ini, didapatkan faktor risiko stroke sebelumnya yaitu hipertensi dan DM tipe II.²¹ Penyakit serebrovaskular pada COVID-19 diduga disebabkan oleh beberapa mekanisme. Studi menemukan pasien COVID-19 dengan gejala serebrovaskular memiliki karakteristik usia tua dan memiliki penyakit komorbid lainnya seperti hipertensi, diabetes mellitus (DM) yang telah diketahui sebelumnya merupakan faktor risiko stroke. Studi juga melaporkan hasil laboratorium D-dimer yang lebih tinggi pada kondisi COVID-19 berat atau COVID-19 dengan gangguan serebrovaskular di mana hasil ini menunjukkan adanya gangguan sistem koagulasi. Mekanisme gangguan serebrovaskular tanpa faktor risiko vaskular sebelumnya diduga berasal dari kondisi hiperkoagulasi yang menyebabkan pembentukan trombus dalam pembuluh darah.^{5-6,13,30-31} Infeksi virus secara langsung dan hipoksia diduga berperan dalam terjadinya penyakit

serebrovaskular. Sindrom badai sitokin yang dicetuskan oleh infeksi SARS-CoV-2 menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit serebrovaskular.^{6,13}

Stroke hemoragik dapat terjadi pada penderita COVID-19 walaupun lebih jarang dibandingkan stroke iskemik.⁵⁻⁶ Partikel virus yang berikatan dengan ACE2 pada pembuluh darah serebral dapat meningkatkan tekanan intralumen pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya perdarahan intraserebral.¹⁵ Fluktuasi tekanan darah yang terjadi akibat SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 meningkatkan risiko perdarahan intrakranial. Selain itu, beberapa pasien COVID-19 dengan kondisi berat mengalami trombositopenia berat yang juga berperan sebagai faktor risiko perdarahan intrakranial.³¹⁻³²

SARS-CoV-2 dapat menjadi agen penyebab meningitis/ensefalitis seperti pada kasus yang dilaporkan Moriguchi T dkk di Jepang. Meningitis/ensefalitis pada kasus ini ditandai dengan gejala kejang dan penurunan kesadaran serta gejala awal berupa demam, nyeri kepala, *fatigue*, dan nyeri tenggorok. SARS-CoV-2 tidak terdeteksi pada swab nasofaring, tetapi terdeteksi pada cairan serebrospinal (CSS) pada kasus ini. Pada pemeriksaan MRI otak ditemukan gambaran hiperintensitas pada dinding ventrikel lateral kanan dan hiperintensitas pada lobus temporal mesial kanan dan hipokampus.⁷

Pada studi di Perancis, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan penyebab SARS-CoV-2 berhubungan dengan kejadian ensefalopati, agitasi dan konfusi, dan melibatkan traktus kortikospinal. Pemeriksaan MRI menemukan beberapa kelainan berupa gambaran penyngatan leptomeningeal, kelainan perfusi otak, dan gambaran stroke iskemik akut.³³ Sindrom badai sitokin berperan dalam timbulnya *Acute Necrotizing Hemorrhagic Encephalopathy* (ANHE) dan *acute toxic encephalopathy* pada COVID-19.^{13,20,34} Poyiadji N dkk melaporkan kasus pertama ANHE berhubungan dengan COVID-19 pada pasien wanita yang datang dengan keluhan penurunan kesadaran, demam, dan batuk serta SARS-CoV-2 terdeteksi pada pemeriksaan swab nasofaringeal. Gambaran MRI pasien ini menunjukkan lesi hemoragik dengan penyngatan pinggir lesi setelah diberikan kontras yang ditemukan pada talamus bilateral, lobus temporal medial, dan area subinsular.²⁰ Chen T dkk melaporkan komplikasi ensefalopati hipoksik pada COVID-19 terjadi pada 20% pasien yang meninggal dan hanya 1% pada pasien yang sembuh.³⁰

Kejang dapat menjadi salah satu manifestasi infeksi SSP oleh virus.^{7,15,34} SARS-CoV-2 dapat menyebabkan pneumonia berat dengan hipoksemia berat yang dapat menyebabkan cedera otak dan kejang. Gangguan metabolik dan ensefalopati septik juga dapat menjadi penyebab kejang simtomatik akut. Pasien dengan epilepsi yang sudah diketahui sebelumnya juga dapat mengalami peningkatan frekuensi dan beratnya kejang, terutama karena penurunan ambang kejang yang berkaitan dengan demam.¹⁵ Beberapa hal ini menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menimbulkan kondisi yang dapat berperan sebagai faktor risiko terjadinya kejang. Hal ini didukung dari hasil studi oleh Lu L dkk yang melaporkan pasien COVID-19 yang berat mengalami beberapa kondisi yang dapat meningkatkan risiko kejang simtomatik akut antara lain penyakit serebrovaskular, hipoksia, sepsis, syok, penggunaan imipenem, dan disfungsi organ multipel. Hipoksia merupakan faktor risiko kejang yang paling banyak ditemukan.³⁴ Kejang dapat ditemukan sebagai gejala utama pasien datang ke RS atau sebagai komplikasi perburukan pasien saat perawatan di RS.^{7,35} Walaupun kejadian kejang baru atau status epileptikus tidak ditemukan pada pasien dalam studi Lu L dkk dan hanya 0.5% pada studi Mao L dkk, kejang merupakan gejala neurologis yang perlu diwaspadai sebagai salah satu manifestasi COVID-19.^{5,34}

Laporan kasus oleh Zhao K dkk menggambarkan manifestasi mielitis akut yang terjadi 1 minggu setelah onset demam pada pasien laki-laki usia 66 tahun dengan COVID-19. Pasien mengalami paralisis flaksid akut ekstremitas inferior bilateral, gangguan sensorik dengan level T10, serta inkontinensia urin dan alvi saat perawatan di RS. Hasil tes serologi tidak menemukan adanya penyebab lainnya. Reseptor ACE2 juga diekspresikan pada sel neuron medula spinalis yang diduga menjadi mekanisme mielitis akut pada infeksi SARS-CoV-2. Zhao K dkk berpendapat bahwa respon inflamasi berlebihan, produksi sitokin, dan kerusakan sistem imun berperan pada terjadinya mielitis akut yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar *C-Reactive Protein* (CRP), IL-6, dan feritin pada pasien ini.³⁶

2. Manifestasi Sistem Saraf Tepi

Gejala SST yang sering dilaporkan adalah gangguan perasa dan penghidu. Mao L dkk melaporkan gangguan perasa ditemukan pada 5,6% dan penghidu pada 5,1% pasien.⁵ Sementara itu, hasil studi Yan CH dkk menemukan gangguan penghidu

pada 68% dan perasa pada 71% pasien terkonfirmasi positif COVID-19, sementara gangguan penghidu dan perasa hanya ditemukan pada 16% dan 17% pada pasien tanpa COVID-19.³⁷ Studi Lechien JR dkk di Eropa melaporkan gangguan penghidu dan perasa pada 85,6% dan 88% pasien.³⁸ Sebagian besar pasien mengalami perbaikan fungsi penghidu dan perasa seiring perbaikan klinis.³⁷⁻³⁸ Mekanisme anosmia dan ageusia pada COVID-19 belum diketahui secara pasti. Kerusakan saraf dapat terjadi pada sel olfaktori di perifer atau bulbus olfaktori. Penyebaran virus ke SSP melalui saraf olfaktori yang mungkin berperan dalam anosmia dan respon inflamasi dapat mempengaruhi reseptor perasa pada lidah yang menimbulkan ageusia.³⁸⁻³⁹ Selama masa pandemi, anosmia dan ageusia onset baru dan tiba-tiba, tanpa cedera kepala atau obstruksi nasal perlu dicurigai sebagai infeksi COVID-19.^{38,40} SARS-CoV-2 telah dilaporkan sebagai pencetus *Guillain-Barré Syndrome* (GBS) pada beberapa laporan kasus.^{8,41-46} GBS baik subtipe *Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy* dan *Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* dapat terjadi pada pasien pasca infeksi COVID-19.^{8-9,41-45} Varian *Miller Fisher Syndrom* dilaporkan dalam laporan kasus Gutiérrez-Ortiz dkk.⁴⁶ Toscano dkk melaporkan gejala pertama GBS timbul antara 5-10 hari setelah onset gejala COVID-19 pada 5 pasien.⁴³ Tiga studi lainnya menemukan pasien mengalami gejala pertama GBS ketika perjalanan penyakit COVID-19 masih berlangsung.^{8,44-45} Pemeriksaan CSS tidak mendeteksi adanya virus SARS-CoV-2 pada 4 laporan kasus.^{8,41,43,46} Mekanisme GBS akibat infeksi virus dapat disebabkan reaksi

immune mimicry atau sebagai bagian dari sindrom respon inflamasi. Infeksi SARS-CoV-2 telah diketahui dapat menyebabkan disregulasi sistem imun. Namun, mekanisme dan hubungan SARS-CoV-2 dan GBS masih memerlukan studi lebih lanjut.⁸⁻⁹

3. Manifestasi Muskuloskeletal

Prevalensi myalgia pada pasien COVID-19 dilaporkan berkisar 11-52% dari beberapa studi.^{16,23-28} Salah satu studi di Cina menemukan komplikasi rhabdomyolysis pada pasien COVID-19 dengan angka kejadian sebesar 0,2%.²⁴ Cedera otot skeletal dapat ditandai dengan adanya nyeri otot skeletal dan peningkatan kadar *creatinine kinase* (CK) serum lebih dari 200 U/L. Peningkatan kadar CK dalam darah digunakan sebagai indikator terjadinya kerusakan otot dan respon inflamasi. Gangguan selular karena infeksi atau cedera otot langsung oleh virus dapat menyebabkan CK keluar dari intrasel ke dalam intravaskular. Cedera otot skeletal ditemukan pada pasien COVID-19 dengan gejala yang berat daripada COVID-19 dengan gejala ringan (19,3% vs 4,8%). Pasien dengan cedera otot dilaporkan memiliki kadar neutrofil lebih tinggi, limfosit lebih rendah, CRP lebih tinggi, dan D-dimer lebih tinggi. Hal ini menandakan adanya peningkatan respon inflamasi yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin yang diduga berperan dalam terjadinya cedera otot skeletal. Mekanisme kerusakan otot lain diduga berhubungan dengan interaksi langsung virus dan reseptor ACE2 di otot skeletal, namun masih membutuhkan studi lebih lanjut.^{5,18,22}

Tabel 1. Manifestasi klinis neurologi pada COVID-19

Manifestasi SSP	Manifestasi SST	Manifestasi Muskuloskeletal
Nyeri kepala	Anosmia/hiposmia	Mialgia
<i>Dizziness</i>	Ageusia	<i>Rhabdomyolysis</i>
Penyakit serebrovaskular	<i>Guillain-Barré Syndrome</i>	
Penurunan kesadaran		
Meningitis		
Ensefalitis		
Ensefalopati		
Kejang		
Mielitis akut		

SSP: sistem saraf pusat SST: sistem saraf tepi

Simpulan

COVID-19 menyebabkan manifestasi klinis neurologis yang bervariasi dari gejala non-spesifik seperti nyeri kepala dan *dizziness* hingga gejala spesifik yang melibatkan SSP, SST, dan

muskuloskeletal. Manifestasi neurologis ini juga bervariasi dari keluhan ringan sampai berat seperti gagal nafas. Gejala dan tanda neurologis dapat muncul sebagai keluhan utama pasien datang ke RS atau keluhan baru selama proses perjalanan

penyakit pada pasien COVID-19. Walaupun mekanisme infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sistem neurologis memerlukan penelitian lebih lanjut, infeksi virus ini tetap perlu diwaspadai sebagai penyebab keluhan neurologis di masa pandemi dan manifestasi neurologis baru

perlu diantisipasi selama perawatan pasien COVID-19.

Konflik Kepentingan

Peneliti tidak memiliki konflik kepentingan dalam publikasi artikel ini.

Daftar Rujukan

1. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Mar;105948.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Jan;382:727-733.
3. WHO. WHO Timeline – COVID 2019. Available online at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. WHO. WHO Coronavirus Disease Dashboard (2020). Available online at: <https://covid19.who.int/>
5. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr;77(6):683-690.
6. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Apr. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:55-58.
8. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Jul;7(4):e741.
9. Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Jul;194:105921.
10. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020 Jun;92(6):552-555.
11. Steardo L, Steardo Jr L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*. 2020 Mar:e13473.
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020 Mar;11(7):995-998.
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Mar. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
14. Mannan Baig A, Wasay M. Covid-19 infection; loss of taste, smell, and neurogenic respiratory failure. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2020;15(1):1-2.
15. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus*. 2020 Apr;12(4):e7889.
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497-506.
17. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
18. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus*. 2020 May;12(5):e8192.
19. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020 May;382(20):e60.
20. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020 Mar:201187.
21. Sanyasi RDL, Pramudita EA. Ischemic stroke in coronavirus disease 19 (COVID-19) positive patient: a case report. *J Med Sci*. 2020;52(3):30-36.
22. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2020 May;11:565.
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061-1069.
 24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(18):1708-1720.
 25. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu province: a multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb;10.
 26. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020 Mar:1-10.
 27. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb;368:m606.
 28. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):507-513.
 29. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection.* 2020 Mar;80:639-645.
 30. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar;368:m1091.
 31. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology.* 2020 Apr;0.
 32. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. *New Microbe and New Infect.* 2020 May;35:100669.
 33. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382:23.
 34. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020 Apr;00:1-5.
 35. Sohal S, Mossammat M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases.* 2020 May;20:e00782.
 36. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv.* 2020 Jan. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105.
 37. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr;00:1-8.
 38. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020 Apr:1-11.
 39. Rochmah MA, Satiti S, Setyopranoto I, Harahap IS, Sejahtera DP, Nugroho DB, Sutarni S. Neurological Findings in Patients with Covid-19: A Systematic Review. *J Med Sci.* 2020;52(3):37-50.
 40. ENT UK. Anosmia as a potential marker of COVID-19 infection – an update. Apr, (2020). Available online at: <https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection-%E2%80%93update>.
 41. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai MA, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence!. *Revue Neurologique.* 2020 Apr;176:516-525.
 42. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2020 Apr;76:233-235.
 43. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr.
 44. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases.* 2020 Apr;20:e00771.
 45. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-384.
 46. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020 Apr, 10.1212/WNL.0000000000009619.