



# Manifestasi Neurologis pada COVID-19

dr. Fira Thiodorus, dr. Adisresti Diwyacitta, Sp.N

Pandemi COVID-19 yang berlangsung saat ini telah mencapai total kumulatif lebih dari 34,8 juta kasus dimana sekitar 50% kasus terjadi pada rentang usia 25-64 tahun. Lebih dari 1 juta kasus kematian telah dilaporkan secara global dengan kasus kematian terbanyak pada orang yang lebih tua.<sup>(1)</sup>

Penyakit Coronavirus (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV-2), patogen sangat infeksius yang secara genetik mirip dengan SARS-CoV. Serupa dengan wabah coronavirus sebelumnya, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengalami gejala demam, batuk kering, kelelahan, dan gangguan saluran pernapasan bawah termasuk pneumonia yang banyak terjadi, hingga *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Selain gejala-gejala yang umum terjadi pada infeksi saluran pernapasan oleh virus, ditemukan juga bukti yang menunjukkan gejala-gejala neurologi, seperti sakit kepala, anosmia, distorsi rasa, kebingungan, dan disorientasi. Beberapa komorbid yang berhubungan dengan disfungsi neurologi adalah obesitas, indeks massa tubuh tinggi, diabetes, dan hipertensi dimana meningkatkan laju infeksi dan memperburuk prognosis pasien COVID-19.<sup>(2)</sup>

Laporan kasus manifestasi neurologi meningkat sejalan dengan pandemi COVID-19 yang masih berlangsung. Manifestasi ini diperkirakan akibat efek langsung dari virus pada sistem saraf, parainfeksi atau *post-infectious immune-mediated disease*, dan komplikasi neurologi pada efek sistemik COVID-19. Penelitian terhadap 214 pasien COVID-19 di Wuhan, China, menunjukkan infeksi saluran pernapasan berat terjadi pada 41% (88/214) pasien, dengan 36% (78/214) pasien menunjukkan tanda neurologi yang berbeda, termasuk kehilangan penciuman dan pe-

ngecapan, nyeri neuropatik, kejang, dan stroke. Kehilangan indera penciuman dan pengecapian serupa dengan yang dilaporkan pada pasien COVID-19 di seluruh dunia.<sup>(1,2,3)</sup>

Penyakit COVID-19 dimulai dengan virus yang menyerang reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang berada di hampir seluruh tubuh, termasuk jaringan saraf. Penurunan regulasi reseptor ACE2 oleh virus menyebabkan disfungsi endotel yang berhubungan dengan hiperinfalamsi, sehingga mengakibatkan disfungsi endotel lanjut dan berakhir menjadi endotelitis yang tidak hanya terjadi pada tempat masuk virus, tetapi juga pada unit neurovaskular otak dan end organ lain. Hiperinfalamsi yang berlangsung dan endotelitis berkontribusi pada gangguan sawar darah otak yang menyebabkan sel imun masuk ke otak dan terjadi kaskade pro inflamasi lanjutan. Kaskade tersebut juga menyebabkan kondisi hiperkoagulasi akibat dari thrombo-inflamasi melalui mekanisme badai sitokin, endotelitis, dan aktivasi komplemen. Selain itu, virus diperkirakan dapat masuk ke otak melalui bulbus olfaktorius, bagian sistem saraf pusat yang tidak dilindungi duramater dimana merupakan rute yang paling masuk akal untuk masuknya SARS-CoV-2 yang menyebabkan anosmia pada COVID-19. Rute masuk lain yaitu virus terbawa melalui sawar darah otak, diikuti viremia, atau melalui leukosit yang terinfeksi. Reseptor ACE2 yang digunakan SARS-CoV-2 untuk berikatan guna masuk ke dalam sel ditemukan pada endotel vaskular otak dan sel otot polos. SARS-CoV-2 bereplikasi pada sel neuron secara in vitro.<sup>(1,3)</sup>

Infeksi *Human coronavirus* (HCoV) tidak terbatas pada saluran pernapasan saja. Didapatkan RNA dari 2 strain HCoV (229E, OC43) yang dideteksi pada sampel dari autopsi otak pasien yang mengalami gangguan neurologi. Penyebaran secara interneuron dan secara aksional diduga membantu invasi virus ke dalam sistem saraf pusat.

Penurunan fungsi olfaktorius dan gustatorik dianggap sebagai gejala awal dari infeksi SARS-CoV-2. Pada jurnal ilmiah didapatkan laporan stroke iskemik pada pasien muda, pasien asimtomatik tanpa komorbid walaupun infeksi telah teratasi.

Pada autopsi pasien ensefalopati yang seminggu sebelumnya terinfeksi SARS menunjukkan edema, nekrosis neuronal, dan hiperplasia gliosis luas. Pewarnaan imunohistokimia menunjukkan SARS-CoV di otak berkaitan dengan peningkatan ekspresi dari sitokin, monokin memicu gamma interferon, dan dengan infiltrasi monosit dan makrofag serta sel T. Penemuan ini konsisten dengan masuknya virus di sistem saraf pusat yang memicu infiltrasi dari sel imun dan melepas sitokin dan kemokin, dimana berkontribusi merusak jaringan.<sup>(2,3)</sup>

Untuk lebih memahami manifestasi neurologi pada COVID-19, gejala dibagi menjadi 3 kategori yakni indeks cedera muskuloskeletal, indeks sistem saraf pusat (penyakit serebrovaskular akut, sakit kepala, pusing, gangguan kesadaran, kejang, dan ataksia), dan indeks sistem saraf perifer (nyeri saraf, gangguan pengecapian, penciuman, atau penglihatan). Pada 78 pasien yang menunjukkan kelainan neurologi, 25% menunjukkan gejala yang berhubungan dengan gangguan sistem saraf pusat, 11% menunjukkan masalah yang berkaitan dengan cedera muskuloskeletal, dan 9% menunjukkan masalah dengan fungsi sistem saraf perifer. Yang penting untuk diketahui, dampak neurologi pada COVID-19 umumnya muncul dalam 2 hari pertama setelah infeksi, walaupun kejadian serebrovaskular dan gangguan kesadaran biasanya muncul lambat dalam periode akut dan berhubungan dengan peningkatan kasus mortalitas.<sup>(2)</sup>

Telah banyak pengobatan yang diteliti untuk tatalaksana COVID-19. Di antara terapi tersebut, banyak yang berpotensi menimbulkan efek samping neurologi. Misalnya, klorokuin dan hidroksiklorokuin yang dikaitkan dengan efek samping neuropsikiatri, retinopati, ataksia, kejang, dan ensefalitis limbik. Ribavirin dan interferon dihubungkan dengan retinopati dan neuropsikiatri. Kejang dilaporkan sebagai gejala dari infeksi COVID-19 walaupun pasien tidak memiliki riwayat epilepsi sebelumnya. Namun peningkatan kejadian kejang juga dicurigai akibat efek samping dari obat antiviral seperti lopinavir, ritonavir, ribavirin. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membedakan konsekuensi



neurologi akibat SARS-CoV-2 dan efek samping neurologi akibat terapi COVID-19 untuk memajukan penanganan klinis.<sup>(2)</sup>

Beberapa publikasi yang lalu menggarisbawahi bahwa infeksi SARS dan MERS memiliki prevalensi tinggi dalam terjadinya dampak neurologi jangka panjang. Serupa dengan hal tersebut, publikasi yang terbaru menekankan munculnya bukti akan sindroma baru, yakni *Post Covid-19 Neurological Syndrome* (PCNS) dimana Chang dkk. menggambarkan pasien dengan kelemahan otot menahun dan miopati bentuk lain pada pasien SARS-CoV di Hongkong. Penting pula untuk diketahui bahwa efek paling lambat dari infeksi SARS melibatkan sistem saraf dan hal ini juga berdampak pada mood. Penelitian lebih dari 300 pasien yang dilakukan setelah epidemi SARS sebelumnya melaporkan adanya keterlibatan aktif sistem saraf pusat dan kelelahan kronis bahkan setelah 4 tahun sejak infeksi pertama kali. Pada sebuah penelitian lanjutan di Strasbourg, Prancis terhadap 45 pasien yang telah pulang dari RS, 33% di antaranya ditemukan sindroma diseksekutif dan menunjukkan tanda-tanda kurang konsentrasi, disorientasi, serta rendahnya pengaturan gerakan dan respon.<sup>(1,2)</sup>

Pada tahun 2020, jumlah jurnal yang melaporkan efek neurologi pasca-COVID-19 jangka panjang bertambah dengan cepat. Dampak neuropsikologi akibat COVID-19 dikaitkan dengan derajat depresi yang bervariasi, gangguan tidur, dan kecemasan pada 70 orang tenaga kesehatan yang terkena COVID-19. Penelitian lain pada 714 pasien COVID-19 di China menyatakan hampir 97% pasien menunjukkan gejala dari *post traumatic stress disorder* (PTSD). Pada penelitian besar di Belgia dan Belanda yang melibatkan 112 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan 2001 pasien positif COVID-19 yang tidak dirawat diketahui bahwa walaupun di dalam sejumlah besar pasien yang asimtomatik atau memiliki gejala ringan, tetap didapatkan gejala menahun seperti nyeri otot, pusing, sakit kepala, kelelahan, dan anosmia yang dirasakan berbulan-bulan. Hal ini menandakan perlunya

kewaspadaan PCNS bagi spesialis saraf.

Pada penelitian metaanalisis komprehensif tentang studi kasus SARS atau MERS, pasien yang terinfeksi menunjukkan kebingungan (27,9% kasus), depresi (32%), kecemasan (35,7%), gangguan memori (34,1%), dan insomnia (41,9%) pada fase akut, sementara stress pascatrauma (32,2%), depresi (10,5%), insomnia (12,1%), kecemasan (12,3%), lekas marah (12,8%), dan gangguan memori (18,9%) berlangsung kronis setelah sembuh. Sejalan dengan penemuan ini, pasien COVID-19 yang berada pada perawatan intensif menunjukkan gejala delirium dengan kebingungan (65%), agitasi (69%), dan perubahan kesadaran (21%), sementara 33% menunjukkan sindrom diseksekutif saat pulang dari rumah sakit. Evaluasi psikiatri pada pasien mungkin diperlukan selama dan setelah perawatan rumah sakit, termasuk gejala kronik berupa gejala sisa neurologi yang mungkin akibat COVID-19.<sup>(2)</sup>

Saat ini, masih terlalu dini untuk menyimpulkan gambaran klinis lengkap dari PCNS. Namun, studi-studi tersebut telah membuat kasus PCNS yang semakin meningkat menjadi dikenal dan perlunya pemantauan neurologi serta kognitif yang berkala pada seluruh kasus COVID-19 untuk PCNS. Penyebaran SARS-CoV-2 yang masih berlangsung hingga saat ini dan peningkatan pasien dengan gejala neurologi membutuhkan pemeriksaan klinis yang hati-hati, diagnostik, dan penelitian epidemiologi.<sup>(1,3)</sup> MD

#### Daftar Pustaka

1. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of The Neurological Sciences*. 2020 October; 419. [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30515-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30515-3/fulltext)
2. Jarrahi A, Ahluwalia M, et al. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here?. *Journal of Neuroinflammation*. 2020 September; 286. <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01957-4>
3. Ellul M, Benjamin L, et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*. 2020 July; 19: 767-783. [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1473-4422\(20\)30221-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1473-4422(20)30221-0/fulltext)

