

Manifestasi neurologis pada COVID-19

Neurological manifestations in COVID-19

Clara Novena Bittikaka*, Sekar Satiti**

*SMF Saraf RS Budi Sehat, Purworejo, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/ RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords :
SARS-CoV-2,
COVID-19,
neurological
manifestations

Coronavirus (CoV) is a large family of viruses that cause illness ranging from mild to severe symptoms known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) which is a new type of disease that has never been previously identified in humans. Clinical manifestations appear within 2 to 14 days after exposure. Common signs and symptoms of COVID-19 infection vary from asymptomatic, mild symptoms, severe, to lead to fatal conditions and death. Common symptoms include acute respiratory distress such as fever, fatigue, myalgia, arthralgia, sore throat, cough, sputum production, shortness of breath and gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting, leading to multiple systemic infections and multi-organ failure. Neurological manifestations were found in patients infected with COVID-19 with varied symptoms and there were differences in the grouping of neurological manifestations reported from one literature to another. The neurological manifestations that appear in COVID-19 patients are divided into central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) manifestations, and some are grouped into neurological manifestations with specific symptoms and non-specific symptoms. The neurological manifestations of the CNS include dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia, and seizures. Meanwhile, the manifestations of PNS are impaired taste, olfactory disturbances, visual disturbances, pain in nerve distribution, and symptoms of skeletal muscle injury. Writing this literature aims to understand more deeply about neurological manifestations of COVID-19 and its mechanisms that can help determine targeted therapy and reduce the severity and reduce mortality of this disease.

ABSTRAK

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

Coronavirus (CoV) adalah virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat yang dikenal dengan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Manifestasi klinis muncul dalam 2 hingga 14 hari setelah paparan. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik, gejala ringan, berat, hingga mengakibatkan kondisi yang fatal dan kematian. Gejala umum berupa gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, fatigue, mialgia, arthralgia, nyeri tenggorokan, batuk, produksi sputum, sesak napas dan gejala gastrointestinal seperti diare, nausea, vomitus hingga menyebabkan infeksi sistemik multipel dan kegagalan multiorgan. Manifestasi neurologis dijumpai pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan gejala yang bervariasi dan terdapat perbedaan pengelompokan manifestasi neurologis yang dilaporkan antara literatur yang satu dengan yang lainnya. Manifestasi neurologis yang muncul pada pasien COVID-19 terbagi menjadi manifestasi central nervous system (CNS) dan peripheral nervous system (PNS), dan ada pula yang mengelompokkan ke dalam manifestasi neurologis dengan gejala yang spesifik dan gejala nonspesifik. Manifestasi neurologis CNS di antaranya adalah dizziness, nyeri kepala, gangguan kesadaran, acute cerebrovascular disease, ataksia, dan kejang. Sementara untuk manifestasi PNS adalah gangguan pengecap, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, nyeri pada distribusi saraf, dan gejala skeletal muskular injury. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai manifestasi neurologis pada COVID-19 beserta mekanismenya yang mendasari sehingga dapat membantu menentukan target terapi dan mengurangi derajat keparahan (severitas) serta menurunkan mortalitas penyakit ini.

Correspondence:
clara.novena@yahoo.com

PENDAHULUAN

Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Terdapat setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui dapat menyebabkan penyakit dengan gejala berat seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV). Wabah pertama dari SARS-CoV terjadi pada tahun 2002 dan berikutnya wabah kedua MERS-CoV terjadi di tahun 2012. Selanjutnya diikuti oleh *Novel Coronavirus*, Wuhan, China (2019-nCoV) yang menyebabkan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 merupakan penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan *Novel coronavirus* (2019-nCoV) atau yang kini dinamakan SARS-CoV-2. Coronavirus ini adalah virus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia dan bersifat zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia).¹

Pada 31 Desember 2019, World Health Organization (WHO) *China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sumber penularan kasus ini masih belum diketahui pasti, tetapi kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan.² Tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019, terdapat lima pasien yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).³ Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO telah menetapkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Yang Meresahkan Dunia/*Public Health Emergency of International Concern* (KKMMD/PHEIC). Penambahan jumlah kasus tersebut berlangsung cukup cepat dan sudah terjadi penyebaran antar negara.¹

Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara dan teritori lainnya. Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik. Hingga tanggal 1 September 2020, terdapat 25.516.378 kasus dan 851.352 jumlah kematian di seluruh dunia. Sementara di Indonesia sudah ditetapkan 177.571 kasus dengan positif COVID-19 dan 7.505 kasus kematian.¹

Coronavirus jenis "MERS-CoV", "SARS-CoV", dan "SARS-CoV-2" ini merupakan virus RNA berkapsul dengan rantai tunggal positif yang dapat ditularkan dari hewan ke hewan, hewan ke manusia, dan manusia ke manusia. Rantai "SARS-CoV-2" secara genetik memiliki kesamaan dengan dua coronavirus lainnya penyebab SARS dan MERS.⁵ Coronavirus merupakan virus yang memiliki kapsul, dengan partikel berbentuk pleomorfik atau *spherical* (bola), berukuran 150 hingga 160 nm, yang memiliki hubungan dengan virus RNA berantai tunggal positif, tidak bersegmen, memiliki nukleoprotein, kapsid, matriks, dan S-protein. Protein yang penting pada

virus ini adalah protein nukleokapsid (N), membran glikoprotein (M), dan *spike glycoprotein* (S). Namun SARS-CoV-2 berbeda dari coronavirus lainnya yaitu karena virus ini dapat mengkode glikoprotein tambahan yang memiliki asetil esterase dan hemaglutinasi (HE).⁶

Penelitian menyebutkan bahwa SARS-CoV ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) dan kelelawar ke manusia dan MERS-CoV dari kelelawar ke unta dan kemudian ke manusia yang menyebabkan gangguan pernapasan, pencernaan, hati, dan gangguan neurologis. Kasus infeksi SARS-CoV-2 diperkirakan berasal dari kelelawar, ular, makanan laut yang mengalami transmisi ke manusia khususnya pada orang yang tinggal di Wuhan, Cina ataupun yang mengunjungi Wuhan, Cina dan dapat terjadi penularan dari manusia ke manusia yang sudah dikonfirmasi kebenaran dan datanya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reseptor atau pembawa coronavirus khususnya SARS-CoV-2 hingga dapat masuk ke dalam tubuh manusia adalah ACE2 (*angiotensin converting enzyme-2*).⁷

Manifestasi klinis biasanya muncul dalam 2 hingga 14 hari setelah paparan. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 bervariasi, yaitu dapat menunjukkan gejala yang asimtomatik, gejala ringan, berat, hingga mengakibatkan kondisi yang fatal dan kematian. Gejala umum yang sering terjadi antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, *fatigue*, mialgia, artralgia, nyeri tenggorokan, batuk, produksi sputum, sesak napas, dan gejala gastrointestinal seperti diare, mual, dan muntah. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada minggu kedua infeksi, kondisi ini dapat berkembang menjadi hipoksemia, kesulitan bernafas dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Pasien pada tahap ini memerlukan mekanik ventilasi di Unit Perawatan Intensif (ICU). Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan infeksi sistemik multipel dan menyebabkan kegagalan multiorgan dan adanya infeksi bakteri sekunder juga dapat menyebabkan infeksi sekunder pneumonia bakterial.⁸ Tanda lain yang dilaporkan pada sebagian besar kasus adalah demam, dengan beberapa kasus mengalami kesulitan bernapas, dan hasil rontgen menunjukkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru disertai abnormalitas karakteristik penemuan laboratorium dan *lung computed tomography* (CT).⁹

Sejumlah literatur melaporkan bahwa pasien-pasien yang sudah didiagnosis COVID-19 memiliki beberapa manifestasi neurologis, yang hingga saat ini penjelasan terkait mekanisme dan prevalensi kejadian tersebut masih terus diteliti dan dilaporkan. Penyebaran SARS-CoV-2 yang menyebabkan penyakit COVID-19 sangat cepat sehingga virus ini dianggap sangat patogen, didukung oleh beberapa penelitian yang mengkaji

tentang transmisi, perjalanan alami, manifestasi klinis, dan penegakan diagnosis penyakit ini. Beberapa penelitian mengenai COVID-19 menunjukkan spektrum yang bervariasi dari presentasi klinis mulai dari infeksi yang asimtomatis, gejala respiratorik yang tipikal seperti yang sudah disebutkan di atas dan beberapa fitur klinis neurologis.¹⁴

Manifestasi neurologis dijumpai pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan gejala yang bervariasi dan terdapat perbedaan pengelompokan manifestasi neurologis yang dilaporkan antara literatur yang satu dengan yang lainnya. Suatu literatur menyebutkan, manifestasi neurologis yang muncul pada pasien COVID-19 terbagi menjadi manifestasi *central nervous system* (CNS) dan *peripheral nervous system* (PNS), dan ada pula yang mengelompokkan ke dalam manifestasi neurologis dengan gejala yang spesifik dan gejala nonspesifik. Manifestasi neurologis CNS di antaranya adalah *dizziness*, nyeri kepala, gangguan kesadaran, *acute cerebrovascular disease*, ataksia, dan kejang. Gangguan kesadaran di sini adalah perubahan dari tingkat kesadaran, yaitu *somnolen*, *stupor*, dan koma. Untuk *acute cerebrovascular disease*, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik didiagnosis berdasarkan gejala klinis dan CT *scan* kepala. Sementara untuk manifestasi PNS adalah gangguan pengecap, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, nyeri pada distribusi saraf, dan gejala cedera otot rangka yang ditentukan dengan keluhan pasien berupa nyeri pada otot skeletal dan terdapatnya peningkatan level serum kreatin kinase lebih tinggi dari 200 U/l. Dalam literatur tersebut disebutkan pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang memiliki manifestasi neurologis adalah sebanyak 78 pasien dari 214 pasien yang dimasukkan ke dalam sampel penelitian yang berlokasi di suatu rumah sakit di Wuhan.⁹

Dalam suatu penelitian yang melibatkan 42 artikel menunjukkan sebanyak 48,8% pasien mengalami kejadian serebrovaskular, 25,6% gangguan neuromuskuler, dan 23% mengalami komplikasi susunan saraf pusat berhubungan dengan infeksi atau inflamasi susunan saraf pusat. Sebanyak 32,9% pasien dinyatakan sembuh, 18,3% memiliki luaran yang baik, 25,6% memiliki luaran buruk, dan 18,3% meninggal. Manifestasi neurologis merupakan gejala awal COVID-19 pada 23,2% atau sebanyak sembilan pasien dan empat di antaranya memiliki gejala respirasi pada hari kedua hingga hari ke delapan setelah awitan sindrom neurologis.¹⁵

COVID-19 dengan keterlibatan gejala sistem saraf lebih sering dijumpai pada kasus yang berat dibandingkan yang tidak berat, meliputi kejadian serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan cedera otot.¹² Infeksi SARS-CoV-2 menyerang sistem saraf

pusat dengan berbagai cara yaitu infeksi secara direk melalui sirkulasi darah dan jalur neuronal sehingga meningkatkan interleukin, limfadenopati, dan melewati sawar darah otak dan menembus sistem saraf pusat. Selain itu, cedera hipoksia menyebabkan peningkatan metabolisme anaerob dan peningkatan metabolit asam dan ikatan ke reseptor ACE2, dan adanya cedera imun yang dimediasi oleh respons imun dapat menyebabkan ensefalopati toksik infeksius, ensefalitis virus, dan penyakit serebrovaskular akut.⁶ Mekanisme tersebut menjelaskan bahwa infeksi SARS-CoV 2 selain dapat menginfeksi traktus respiratorius juga dapat menginfeksi sistem saraf. Dan pada beberapa kasus COVID-19 yang *severe* (berat), kemungkinan keterlibatan manifestasi neurologis menjadi meningkat dan kondisi klinis pasien dapat menjadi lebih buruk dan dengan cepat dapat menyebabkan kematian.¹²

Seiring dengan berjalannya waktu, kasus COVID-19 yang terkonfirmasi semakin banyak, begitu pula dengan meningkatnya kejadian manifestasi neurologi pada COVID-19. Mekanisme pasti mengenai keterlibatan sistem saraf baik pusat maupun perifer yang dijumpai pada pasien COVID-19 hingga saat ini masih terus berkembang dan dilaporkan. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai manifestasi neurologis pada COVID-19 beserta mekanismenya yang mendasari sehingga dapat membantu menentukan target terapi dan mengurangi severitas serta menurunkan mortalitas penyakit ini.

Patogenesis SARS-CoV-2

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.¹⁶

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau badan golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan badan golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung

partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.¹⁷

Pada SARS-CoV-2, protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel pejamu.¹⁷

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV-2. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.¹⁶

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, tetapi dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen.¹⁶

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV.¹⁶

Berikut ini merupakan penjelasan mengenai klasifikasi teori tentang mekanisme infeksi SARS-CoV-2 yaitu 1) SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan secara direk, 2) *down-regulation* pada ACE2, 3) disfungsi

imun, 4) badai sitokin, 5) aktivasi sistem komplemen, 6) disfungsi limfosit.

Patogenesis infeksi SARS-CoV-2 pada sistem saraf

Adapun beberapa hipotesis dan penjelasan terkait patomekanisme terjadinya manifestasi neurologis pada COVID-19 adalah sebagai berikut:¹⁸

Cedera infeksi direk

Materi genetik dan protein *Coronavirus* dapat dijumpai pada sampel CSS atau jaringan otak, hal ini menunjukkan virus dapat menginvasi sistem saraf pusat dan menyebabkan kerusakan. Proses ini dapat melalui sirkulasi darah ataupun jalur neuron. Virus yang dapat memasuki sistem saraf pusat melalui sirkulasi darah adalah virus *Japanese Encephalitis* (JE) yang bermultiplikasi di sel vaskular di kulit. Lalu virus akan dilepaskan ke darah dan menstimulus dikeluarkannya makrofag mononuklear di seluruh tubuh. Proses ini akan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak sehingga virus bisa memasuki otak dan menyebabkan ensefalitis.¹⁹ Bukti mekanisme pada infeksi *Coronavirus* masih belum banyak.²⁰

Virus migrasi ke sistem saraf pusat dengan menginfeksi ujung saraf sensoris atau motorik, lalu melalui protein motor (dinein dan kinesin) akan ditranspor neuronal anterograde.²¹ Sebagai contoh, yaitu melalui transpor neuron olfaktori, yang memiliki organisasi saraf olfaktori dan bulbus olfaktori di cavitas nasal dan otak sehingga dapat mencapai sistem saraf pusat melalui epitel nasi.²² *Coronavirus* dapat masuk ke otak melalui traktus olfaktorius pada stadium awal infeksi atau setelah vaksinasi nasal, lalu akan menginvasi seluruh bagian otak dan CSS dalam tujuh hari, menyebabkan reaksi inflamasi dan demielinisasi.²³

Virus dapat melewati sawar darah otak melalui beberapa cara, yaitu transelular, paraselular, dan transpor akson retrograde di sepanjang saraf sensori dan olfaktori. Viremia merupakan mekanisme migrasi virus, kemudian virus menginvasi sel pejamu atau makrofag untuk melewati sawar darah otak. Migrasi paraselular terjadi saat virus menyerang *tight junction* di sawar darah otak. Transport akson terjadi melalui perlekatan virus ke protein di saraf perifer atau saraf kranial sehingga terjadi transport neuronal *retrograde*. Transpor akson terjadi melalui celah kribiform, di sekitar bulbus olfaktori, yang memiliki akses langsung ke otak.²³

Cedera hipoksia

Coronavirus berproliferasi di sel jaringan paru-paru, kemudian menyebabkan eksudat inflamasi dan edema di alveolar dan interstisial secara difus, diikuti dengan pembentukan membran transparan. Proses

ini berlanjut menyebabkan gangguan pertukaran gas yang kemudian menyebabkan hipoksia di sistem saraf pusat dan meningkatkan metabolisme anaerob di mitokondria sel otak. Akumulasi asam menyebabkan vasodilatasi serebral, pembengkakan pada sel otak, edema interstisial, obstruksi aliran darah serebri, dan nyeri kepala akibat iskemi dan kongesti. Hipoksia yang berkepanjangan menyebabkan pemberatan edema serebri dan gangguan sirkulasi serebri. Hal ini menyebabkan hipertensi intrakranial, penurunan fungsi otak secara gradual, penurunan kesadaran, dan koma.²⁴ Hipoksia dapat memicu vasodilatasi serebri dan menyebabkan edema serebri beserta iskemik sehingga bisa meningkatkan kejadian penyakit serebrovaskular akut seperti stroke iskemik akut.¹⁰

Immune mediated injury yang menyebabkan cedera imunitas

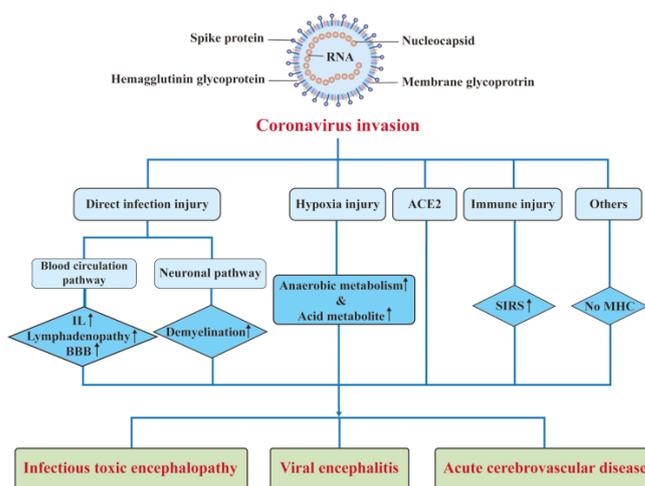
Kerusakan sistem saraf yang disebabkan oleh infeksi virus dapat dimediasi oleh sistem imun, hal ini berkaitan dengan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). SIRS diawali oleh pneumonia berat akibat infeksi *Coronavirus*, sehingga intervensi antiinflamasi sedini mungkin dapat mencegah kerusakan imun dan mengurangi risiko cedera sistem saraf.^{25,26} SIRS inilah yang dipercaya menyebabkan kegagalan multiorgan.²⁷ *Coronavirus* menginfeksi makrofag, mikroglia, dan astrosit di sistem saraf pusat. Virus neurotropik dapat mengaktifkan sel glia dan memicu kondisi proinflamatori. IL-6 merupakan mediator yang berperan dalam badai sitokin dan berhubungan erat dengan keparahan COVID-19.²⁸ Penelitian *in vitro* membuktikan beberapa faktor inflamasi seperti IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IFN- α *inducible protein-10*, MCP1, G-CSF, *macrophage inflammatory protein-1*, dan TNF- α terinfeksi oleh *Coronavirus*.^{29, 23}

Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)

ACE2 merupakan protektor vaskular jantung dan serebri dan dijumpai pada berbagai macam organ, termasuk sistem saraf dan otot skelet. Hal ini berperan dalam regulasi pembuluh darah dan mekanisme anti aterosklerosis. Sementara itu, ACE2 merupakan target penting pada infeksi *Coronavirus*. Ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 akan meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan risiko perdarahan intraserebri. Protein S pada SARS-CoV-2 akan berinteraksi dengan endotel kapiler yang mengekspresikan ACE2 sehingga virus dapat merusak sawar darah otak dan memasuki sistem saraf pusat.³⁰ Ikatan antara SARS-CoV-2 di sel epitel pulmo menyebabkan SIRS sehingga meningkatkan kadar IL-6, IL-12, IL-15, dan TNF- α ; aktivasi sel glia; dan produksi kondisi proinflamasi di sistem saraf pusat.^{29,31}

Mekanisme lain

Sistem saraf pusat memiliki struktur parenkim yang padat dan permeabilitas yang kurang pada sawar darah otak. Apabila virus telah masuk ke sistem saraf pusat, maka akan sulit dihilangkan. Kurangnya *major histocompatibility complex antigen* (MHC) di sistem saraf menyebabkan eliminasi virus di sistem saraf tergantung oleh sel T sitotoksik.³² SARS-CoV-2 dapat menginfeksi neuron di medula oblongata yang merupakan pusat kontrol jantung dan paru sehingga mempengaruhi gejala respirasi. Kerusakan pada medula oblongata menyebabkan kegagalan respirasi pada pasien COVID-19. Autopsi pada pasien COVID-19 memberikan hasil jaringan otak yang berada di dekat batang otak tampak hiperemis, edema, dan degenerasi neuron. Studi lain menunjukkan hal yang sebaliknya, yaitu tidak ada penetrasi SARS-CoV-2 di CSS dan gejala sistem saraf pusat akibat peningkatan penanda inflamasi, yaitu pleiositosis, peningkatan IL-8, dan TNF- α pada CSS.³³



Gambar 1. Patogenesis cedera sistem saraf akibat virus corona.⁶

Manifestasi neurologis pada COVID-19

Selain gejala pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan menyebabkan gangguan sistem saraf pusat dan perifer pada beberapa kasus. Hal tersebut juga didukung oleh beberapa studi yang melaporkan adanya keterlibatan sistem saraf pada COVID-19. Suatu studi retrospektif di Cina menemukan 36,4% pasien yang dirawat dengan positif COVID-19 memiliki gejala adanya keterlibatan sistem saraf dan umumnya ditemukan pada pasien COVID-19 yang berat (*severe*). Beberapa literatur dalam bentuk laporan kasus dan serial kasus juga melaporkan adanya manifestasi neurologis pada COVID-19. Gejala paling umum yang dilaporkan adalah nyeri kepala dan *dizziness* diikuti dengan ensefalopati dan delirium. Selain itu pasien COVID-19 dengan gejala yang berat juga memiliki gejala neurologis

lainnya seperti *hypogeusia*, anosmia, dan neuralgia. Sementara komplikasi neurologis yang muncul pada COVID-19 adalah *acute cerebrovascular disease*, gangguan kesadaran, *skeletal muscular injury*, sindrom Guillian-Barre, mielitis transversa akut, dan ensefalitis/meningitis akut. Manifestasi klinis perifer yang paling umum adalah *hyposmia*. Lebih lanjut dicatat bahwa terkadang manifestasi neurologis dapat mengawali klinis tipikal dari COVID-19 (demam dan batuk) kemudian muncul manifestasi khas pada pasien ini. Oleh karena itu indeks tinggi dari kecurigaan diperlukan untuk diagnosis yang tepat dan isolasi kasus yang terbukti untuk mencegah penyebaran penyakit.³⁴ Penelitian lain melaporkan bahwa gejala neurologis pada COVID-19 dapat bervariasi dari gejala yang spesifik (*hypogeusia*, *hyposmia*, dan stroke) hingga gejala yang nonspesifik lainnya (nyeri kepala, gangguan kesadaran, *dizziness*, dan mialgia). Gejala nonspesifik pada umumnya sering muncul pada penyakit yang ringan-sedang dan di tahap awal penyakit. Namun bagaimanapun juga penelitian lanjutan tetap dibutuhkan untuk mengidentifikasi manifestasi mana yang benar-benar berasal dari sistem neurologis murni atau berasal dari respons inflamasi sistemik pada penyakit ini.⁹

COVID-19 juga dapat menyerang dan merusak komponen intrakranial. Para peneliti telah mendeteksi kejadian ensefalopati dan meningitis pada COVID-19 dengan gejala gangguan kesadaran dan kejang. Hal ini dapat terjadi karena virus berikatan dengan reseptor ACE2 di otak dan menyebabkan kerusakan jaringan otak sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan kesadaran dan kejang. COVID-19 juga memicu terjadinya badai sitokin di intrakranial sehingga terjadi kerusakan *blood-brain barrier* dan menyebabkan kerusakan jaringan otak.

Dipaparkan oleh penelitian lain di mana prevalensi terjadinya manifestasi neurologis pada pasien-pasien COVID-19 adalah *dizziness* (16,8%), nyeri kepala (13,1%), gangguan kesadaran (7,5%), ataksia (0,5%), *taste impairment* (5,6%), *smell impairment* (5,1%), *vision impairment* (1,4%), neuralgia (2,3%), dan *skeletal muscle injury* (10,7%). Hal tersebut menjadi informasi bahwa *dizziness* dan nyeri kepala menjadi manifestasi neurologis yang cukup tinggi prevalensinya dibandingkan manifestasi neurologis yang lain pada COVID-19.^{9,14}

Terapi

Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi empiris, suportif, dan pemberian oksigen. Untuk komplikasi maupun manifestasi yang ditimbulkan pada COVID-19 khususnya manifestasi neurologis, selain terapi yang ditujukan untuk perbaikan

Tabel 1. Manifestasi dan komplikasi neurologis pada COVID-19.³⁴

Manifestasi dan Komplikasi	
Sistem Saraf Pusat	Dizziness
	Nyeri Kepala
	<i>Acute Cerebrovascular Disease</i>
	Gangguan Kesadaran
	Transverse Myelitis
	<i>Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy</i>
	<i>Encephalopathy</i>
	Ensefalitis
	Epilepsi
	Ataksia
Sistem Saraf Perifer	Hipogeusia
	Hiposmia
	Neuralgia
	<i>Guillaine Barre Syndrome</i>
	<i>Skeletal Muscle Injury</i>

secara umum akibat manifestasi yang ditimbulkan oleh infeksi akibat SARS-CoV-2, semuanya sesuai dengan prinsip tatalaksana manifestasi neurologis pada umumnya. Di samping itu, akibat adanya koagulopati yang menjadi dasar patomekanisme COVID-19 saat ini, maka pemberian antikoagulan sudah mulai diberikan khususnya pada pasien dengan kondisi *severe* dengan disertai tanda dan gejala kelainan sistem koagulasi. Pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik. *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- α), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenovir (arbidol). Selain itu, juga terdapat beberapa obat antivirus lainnya yang sedang dalam uji coba di tempat lain.³⁶

Ringkasan

Sebagai penyakit baru, COVID-19 telah menjadi penyakit pandemik secara global sejak menjadi wabah pada bulan Desember 2019. Infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 terutama menyerang sistem saluran pernapasan. Manifestasi klinis utama dari COVID-19 biasanya memiliki gejala yang hampir sama dengan penyakit infeksi saluran pernapasan atas pada umumnya seperti demam, batuk kering, myalgia dan malaise. Sementara pada kasus yang berat, dapat ditemukan manifestasi klinis pneumonia seperti *dyspnea*, gambaran paru yang abnormal, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Beberapa studi juga melaporkan keterlibatan sistem saraf pada COVID-19. Suatu studi retrospektif di Cina menemukan 36,4% pasien yang dirawat dengan positif COVID-19 memiliki gejala adanya keterlibatan sistem saraf dan umumnya ditemukan pada pasien COVID-19 yang berat (*severe*). Penelitian-penelitian lain juga melaporkan adanya keterlibatan sistem saraf sebagai gejala yang muncul, terutama dalam berbagai

tahapan yang berbeda dari penyakit ini. Selama fase awal penyakit, gejala biasanya ringan atau tanpa gejala. Menurut suatu penelitian, manifestasi neurologis dikelompokkan menjadi manifestasi neurologis non spesifik meliputi nyeri kepala, dizziness, nausea dengan atau tanpa *vomiting*, manifestasi neurologis spesifik meliputi gangguan penciuman, gangguan perasa (hipogeusia), gangguan penglihatan, kelemahan anggota gerak, *acute cerebrovascular disease*, dan kejang, manifestasi neurologis lainnya berupa gangguan kesadaran, dan gangguan otot skeletal. Sementara penelitian lainnya mengelompokkan manifestasi neurologis berdasarkan sistem saraf pusat (*central nervous system*) dan sistem saraf tepi (*peripheral nervous system*). Oleh karena itu, dalam mendiagnosis penyakit ini seringkali sulit. Pasien dapat dirujuk ke divisi neurologis tanpa gejala pernapasan, dengan infeksi yang mungkin sulit dideteksi atau bahkan misdiagnosis.

Manifestasi neurologis lebih sering ditemukan pada penyakit dengan stadium yang lanjut atau *severe* dan kemungkinan tidak ditemukan di stadium awal atau penyakit yang ringan, namun dokter harus tetap waspada dan menyadari gejala tersebut sebagai tanda dari keterlibatan sistem saraf. Diagnosis secara dini dan penatalaksanaan yang tepat dapat mencegah lebih lanjut keparahan penyakit akibat komplikasi neurologis di stadium lanjut dari penyakit ini. Diharapkan juga penulisan ini dapat menjadi referensi bagi para dokter dalam melakukan manajemen dan deteksi gejala neurologis pada pasien-pasien COVID-19.

Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada dr. Rusdy Ghazali Malueka, Ph.D, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penulisan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. n.d. Available from : www.who.int. URL <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020;109:102433.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1015–1024.
4. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020 May 1;119(5):982-9.
5. Meo SA, Alhowikan AM, Khelaiwi TAL, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(4):2012–2019.
6. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325-328.
7. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*. 2013;21(10):544-555.
8. Kannan SP, Ali PS, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(4):2006–2011.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683–690.
10. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-10.
11. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7):1504-1507.
12. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(7):667-678.
13. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101623.
14. Rochmah MA, Satiti S, Setyopranoto I, Harahap ISK, Sejahtera DP. neurological findings in patients with COVID-19: a systematic review. *Journal of the Medical Sciences*. 2020;52(3):37–50.
15. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *Journal of neurology*. 2020;267(11):3135-3153.
16. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1199-1207.
17. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523-534.
18. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:18-22.
19. Unni SK, Růžek D, Chhatbar C, Mishra R, Johri MK, Singh SK. Japanese encephalitis virus: from genome to infectome. *Microbes and Infection*. 2011;13(4):312-321.
20. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses*. 2020;12(1):14.
21. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of central nervous system. *Current Opinion Virology*. 2015;11:44-54.
22. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379-393.
23. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:386.

24. Abdennour L, Zeghal C, Deme M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2012;31(6):e101-107.
25. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*. 2020;35(3):266-271.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndrome and immunosuppression. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20):30628.
27. Chen J, Zhao Y, Chen S, Wang J, Xiao X, Ma X, et al. Neuronal over-expression of ACE2 protects brain from ischemia-induced damage. *Neuropharmacology*. 2014;79:550-558.
28. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020.
29. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocritical Care*. 2021;34(3):1062-1071.
30. 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;11(7):995-998.
31. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38:1549.e3-1549.e7.
32. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *European Journal of Physiology*. 2017;469(1):123-134.
33. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Annals of neurology*. 2020;88(2):423-427.
34. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;77:8-12.
35. 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. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:565.
36. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2021.