



Neurological Manifestations of COVID-19

Andrianto Selohandono

Email: drselosps@gmail.com

Department of Neurology, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history

Received 17 March 2020

Revised 6 May 2021

Accepted 29 May 2021

Keywords

COVID-19,
SARS-CoV-2,
neurology,
literature review

ABSTRACT

COVID-19 disease has become a threat to global health. SARS-CoV-2 infection can cause damage to any other organs including the nervous system, which manifests as a neurological disorder. A number of neurological disorders have been reported in COVID-19 patients, including encephalopathy, stroke, myelitis, Guillain-Barre syndrome. The neurological manifestations in COVID-19 patients are varied and complex. An insight about potential neurological manifestations of COVID-19 may help clinicians especially neurologists in diagnosis and management of COVID-19 patients. A number of theories have been proposed to explain the pathomechanism behind the neurological diseases that develops in COVID-19 patients and are generally divided into direct and indirect effects of COVID-19. The direct routes involve invasion of the virus into the brain via olfactory, vascular pathways, or infiltration of infected immune cells; whereas indirect routes are the neurological consequences of systemic damage caused by viruses, such as inflammation, hypoxia, or hypercoagulable states. The neurological diseases experienced by COVID-19 patients can be caused by the pathophysiological process of the COVID-19 disease or other causes that coincide with viral infections.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Penyakit COVID-19 merupakan ancaman kesehatan global yang pertama kali ditemukan di Wuhan, China. Penyakit ini disebabkan oleh sebuah virus korona baru dengan kemiripan struktural terhadap virus yang menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS), oleh karena itu coronavirus penyebab COVID-19 dinamakan SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2*). *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 12 Maret 2020. Kasus pertama di Indonesia dilaporkan pada bulan Maret 2020 dan angkanya terus meningkat setiap hari (Susilo *et al.*, 2020).

Ketika virus SARS-CoV-2 menginfeksi manusia, virus ini berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang ada di paru. Sebagian besar pasien yang terinfeksi menunjukkan gejala ringan, seperti batuk atau demam. Akan tetapi, sebagian pasien mengalami perjalanan penyakit yang lebih berat, seperti pneumonia. Meski gejala yang paling menonjol adalah

gejala-gejala yang terkait pernapasan, penyakit sistemik dan keterlibatan organ-organ lain juga telah diketahui (Yuki *et al.*, 2020).

Dalam sebuah penelitian *surveillance database register* nasional di Inggris, dari 125 diagnosis COVID-19 yang disertai penyakit neurologis atau psikiatri, 39 (31%) mengalami perubahan status mental, yang mencakup 16 (13%) dengan ensefalopati (7 pasien diantaranya memiliki ensefalitis), dan 23 (18%) dengan diagnosis neuropsikiatri, termasuk 10 (8%) dengan psikosis, 6 (5%) dengan sindrom neurokognitif (*dementia-like*), dan 4 (3%) dengan gangguan afek. Terdapat 77 (62%) pasien mengalami kejadian serebrovaskular, yang terbagi menjadi 57 (46%) stroke infark, 9 (7%) stroke hemorragik, 1 (<1%) CNS vaskulitis, dan 10 (8%) kejadian serebrovaskular lainnya (Varatharaj *et al.*, 2020).

Manifestasi neurologis pada pasien COVID-19 bervariasi dan kompleks. Selain itu, sulit untuk membedakan apakah komplikasi neurologis dari COVID-19 disebabkan karena efek langsung atau tidak langsung dari infeksi virus. Pemahaman tentang manifestasi neurologis dan patomekanisme yang berkontribusi terhadap manifestasi neurologis ini akan sangat bermanfaat dalam membantu asesmen dan tata laksana pasien COVID-19 terutama yang menunjukkan gejala neurologis. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk menyajikan pengetahuan yang mendalam dan terkini tentang efek neurologis dari COVID-19, termasuk kemungkinan patomekanisme dan pendekatan klinis terhadap manifestasi neurologis COVID-19.

Metode

Penyusunan tinjauan pustaka diawali dengan pencarian di dalam database indeks jurnal Pubmed, EMBASE, OVID, dan Scopus. Pencarian literatur juga dilakukan terhadap jurnal yang masih dalam tahap preprint melalui database bioRxiv dan medRxiv, dikarenakan topik COVID-19 masih baru dan tidak sedikit artikel jurnal yang masih belum melewati tahap *peer-review*. Pencarian literatur yang relevan dilakukan dengan menggunakan kata kunci utama berikut: *neurology*, COVID-19. Selain itu, kami juga menggunakan kata kunci tambahan berikut: *clinical manifestation*, *pathomechanism*, *pathophysiology*, *stroke*, *epilepsy*, *encephalopathy*, *clinical approach*. Setiap artikel jurnal yang ditemukan akan ditelaah dan dinilai kesesuaian dengan topik tinjauan pustaka. Penelusuran daftar pustaka dilakukan terhadap jurnal *literature review* atau *systematic review* untuk penelusuran sumber asli kepustakaan. Jurnal yang dimasukkan ke dalam tinjauan pustaka ini adalah yang dipublikasikan hingga Februari 2021.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelusuran dari beberapa *database* indeks jurnal dan penelusuran daftar pustaka jurnal yang relevan, ditemukan 20 artikel jurnal dengan tipe *literature review*, 3 artikel jurnal dengan tipe

systematic review, dan 32 artikel jurnal orisinal. Dari artikel jurnal orisinal yang relevan dengan topik, 7 penelitian pra-klinis atau eksperimental, 20 penelitian observasional, dan 2 laporan kasus.

Patomekanisme Efek Neurologis SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 dianggap sebagai baru karena memiliki keunikan khusus, tetapi virus ini juga memiliki kemiripan dengan *betacoronavirus* lainnya. Sebagai contoh, analisis genomik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki tingkat homologi sekuen yang tinggi dengan MERS *coronavirus* dan SARS-CoV, selain itu SARS-CoV dan SARS-CoV-2 juga memiliki reseptor sel host yang sama (Lu *et al.*, 2020). Seperti Coronavirus lainnya, SARS-CoV-2 bersifat neurotropik dan dapat menyebar ke sistem saraf melalui mekanisme yang serupa dengan coronavirus lain (Jadali, 2020). Meski demikian, data yang ada sejauh ini tidak mendukung dugaan bahwa SARS-CoV-2 atau coronavirus yang lain bersifat neurovirulen kuat, tidak seperti herpes simplex virus atau beberapa enterovirus (Ellul *et al.*, 2020).

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa invasi virus korona tidak selalu terbatas pada sistem pernapasan, tetapi juga dapat menginvasi (*central nervous system*) CNS. Meski demikian, SARS-CoV-2 tidak bersifat neurovirulen kuat, sehingga SARS-CoV-2 secara tidak langsung menyebabkan gangguan neurologis. Sejumlah teori telah dikemukakan untuk menjelaskan patomekanisme penyakit neurologis yang muncul pada pasien COVID-19. Secara umum, patomekanisme ini bisa dibagi menjadi dua, yaitu direk dan indirek (Khatoon *et al.*, 2020).

Efek Direk

Bukti deteksi RNA *human-coronavirus* di dalam otak manusia menunjukkan bahwa patogen respiratorik ini memiliki sifat neuroinvasif alami pada manusia dan berpotensi untuk menyebabkan infeksi permanen di CNS manusia (Arbour *et al.*, 2000)

Kemungkinan invasi SARS-CoV-2 ke CNS didasarkan pada kemiripan dengan coronavirus lain, terutama SARS-CoV-1, MERS-CoV, dan OC43 yang memiliki sifat neurotropisme (Iadecola *et al.*, 2020). Penelitian eksperimental dengan tikus transgenik ACE2 manusia menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 manusia dapat menginfeksi neuron dan menyebabkan kematian neuronal dengan cara yang tergantung ACE-2 (Song *et al.*, 2020). Di dalam sel otak yang berasal dari stem cell pluripoten manusia, neuron dopaminergik, tetapi tidak neuron kortikal atau mikroglia, sangat rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Yang *et al.*, 2020).

Penelitian klinikopatologis yang menguji kemunculan virus di dalam otak atau cairan serebrospinal telah memberikan hasil yang berlawanan. Beberapa penelitian menemukan RNA SARS-CoV-2 di dalam otak *post mortem* atau (*cerebrospinal fluid*) CSF pada pasien dengan ensefalopati atau ensefalitis, tetapi pada kadar yang sangat rendah. Penelitian-penelitian lain tidak

mendeteksi invasi virus ini, meskipun ada bukti terjadi inflamasi CSF. Mempertimbangkan data yang tidak konsisten, dan kadar RNA virus yang rendah saat terdeteksi, muncul dugaan kemungkinan kontaminasi atau artifak (Solomon *et al.*, 2020).

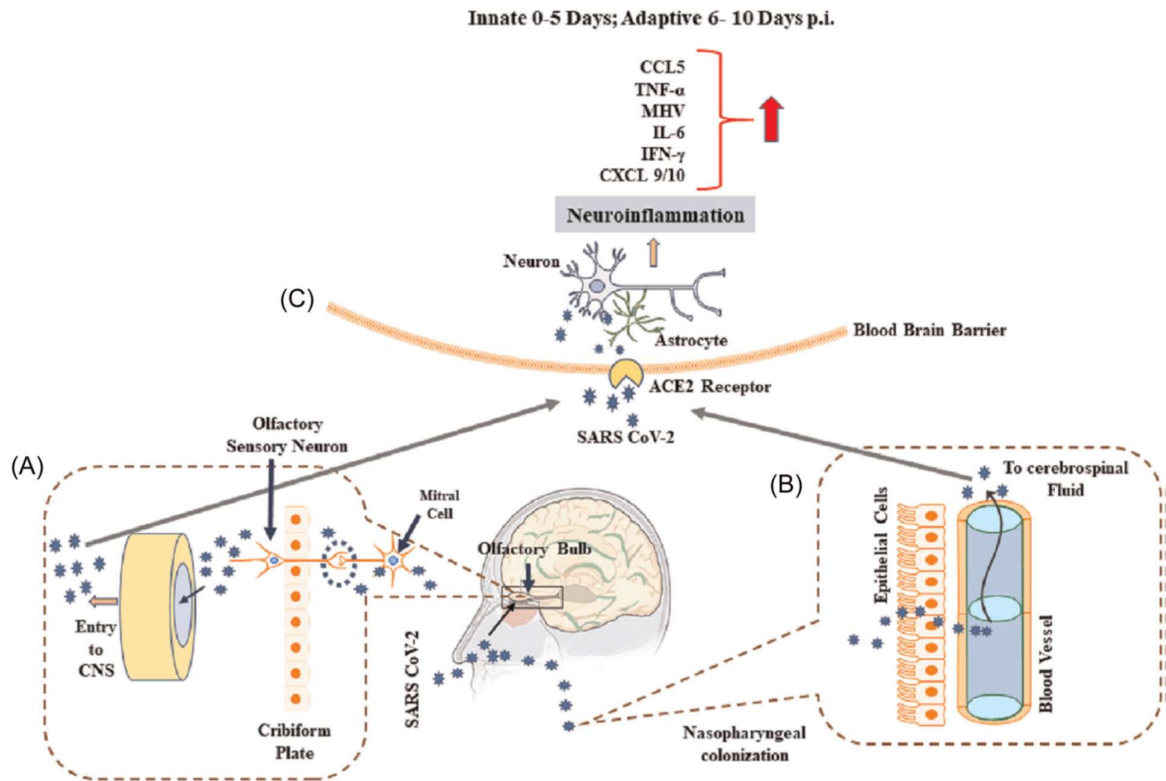
Rute olfaktori

Infeksi sistem olfaktori konsisten dengan temuan bahwa hilangnya indera pembau merupakan manifestasi neurologis yang sering muncul pada COVID-19. Virus kemudian bisa masuk ke terminal nervus melalui endositosis, diangkut secara retrograde, dan menyebar secara trans-sinaptik ke area otak lain (Dubé *et al.*, 2018). Hingga kini masih belum jelas apakah virus terbatas di epitelium olfaktori atau mencapai neuron olfaktori (Iadecola *et al.*, 2020).

Rute vaskular

Blood-brain barrier (BBB) adalah pintu utama masuknya virus *blood-borne* ke otak. Pada COVID-19, diseminasi virus ke dalam darah telah dilaporkan, meski dengan prevalensi yang berbeda-beda, dan virus mungkin masuk ke otak dengan cara melintasi BBB, melintasi BBB yang intak akan memerlukan internalisasi dan transpor virus melintasi endotelium serebri, dimana ekspresi protein penambat SARS-CoV-2 masih belum jelas (Iadecola *et al.*, 2020). Virus kemungkinan masuk melalui reseptor ACE 2 atau reseptor lain seperti NRP1 dan BSG. Kemungkinan lain adalah produksi sitokin, termasuk IL-6, IL-15, TNF, dan IL-17, dapat mengganggu BBB dan mungkin memfasilitasi masuknya virus (Cantuti-Castelvetri *et al.*, 2020). Ada dugaan bahwa SARS-CoV-2 mampu memicu infeksi dan inflamasi endotelial di vasa perifer, tetapi bukti langsung keterlibatan sel endotelial serebri masih belum ada (Solomon *et al.*, 2020). Komorbiditas yang sering ditemukan pada kasus-kasus COVID-19, termasuk faktor risiko kardiovaskular atau penyakit neurologis yang telah ada mungkin, sendiri atau bersama dengan sitokin, dapat meningkatkan permeabilitas BBB (Erickson and Banks, 2018). SARS-CoV-2 mungkin juga masuk ke otak melalui eminentia median hipotalamus dan organ sirkumventrikular lain, area-area otak dengan BBB yang longgar karena fenestrae di dinding kapiler. Meski ukuran partikel virus lebih besar daripada fenestrae endotelial, data awal menunjukkan bahwa kapiler dan tanyocyte eminentia median mengekspresikan ACE2 dan TMRPSS, yang mungkin menjadi pintu masuk virus

ke dalam hipotalamus. Karena koneksinya dengan berbagai area otak, hipotalamus mungkin berperan sebagai pintu gerbang ke seluruh otak (Nampoothiri *et al.*, 2020).



Gambar 1. Jalur potensial masuknya virus SARS-CoV-2 ke otak. (A) SARS-CoV-2 masuk dari epitelium nasal ke bulbus olfaktor yang kemudian masuk ke CNS. (B) rute masuk SARS-CoV-2 dari nasofaring ke cairan serebrospinal. (C) ikatan virus SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 sel endotelial BBB yang kemudian masuk ke CNS dan memicu cytokine storm dengan mengikat reseptor ACE2 di sel glial dan neuron (Mahalakshmi *et al.*, 2021).

Infiltrasi sel imun yang terinfeksi

Virus dapat masuk ke otak dengan dibawa oleh sel imun terinfeksi, yang juga bisa berperan sebagai reservoir. Monosit, neutrofil, dan sel T bergerak ke otak melalui vaskularisasi, meninges, dan pleksus khoroid, dan tempat-tempat ini bisa menjadi titik masuk bagi sel imun

terinfeksi. Belum ada bukti konklusif tentang infeksi sel imun oleh SARS-CoV-2 (Iadecola *et al.*, 2020).

Efek Indirek

Ada beberapa dugaan jalur efek indirek dari SARS-CoV2 terhadap otak diantaranya adalah (Wenting *et al.*, 2020):

1. Neuro-inflamasi: cytokine storm yang dipicu oleh sistem imun sebagai reaksi terhadap virus, dapat menyebar hingga ke seluruh tubuh, melintasi blood brain barrier, dan menyebabkan infeksi atau kerusakan otak pada neuron dan sel glial di sekitarnya.
2. Hipoksia: gangguan metabolik, disebabkan karena kerusakan paru, dapat menyebabkan defisiensi pengiriman oksigen ke otak
3. Hiperkoagulasi: komplikasi trombotik dapat menyebabkan stroke iskemik

Inflamasi sistem saraf pusat dan perifer

Salah satu fitur kunci dari COVID-19 adalah respon imun maladaptif yang ditandai dengan hiperaktivitas imunitas bawaan diikuti oleh immunosupresi. Perbaikan fungsi sel T bersamaan dengan remisi gejala dan penurunan *viral load*, memunculkan dugaan hubungan antara immunosupresi dan keparahan penyakit. Pada pasien dengan penyakit berat, *cytokine release syndrome* bisa muncul (Qin *et al.*, 2020). Sebagian besar pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan kadar sirkulasi IL-6, IL-1B, dan TNF, serta IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α 2, dan kadar serum IL-6 dan TNF mencerminkan keparahan penyakit (Diao *et al.*, 2020). Bahkan tanpa adanya invasi virus di otak, shedding protein virus ke dalam sirkulasi dan kompleks molekular dari sel yang rusak, seperti *nuclear protein high mobility group box 1* (HMGB1), dapat masuk ke otak melalui BBB yang rusak (Chen *et al.*, 2020). Setelah masuk ke otak, molekul-molekul ini dapat berperan sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) dan *damage-associated molecular pattern* (DAMP), dan memicu respon imun bawaan di *pericyte*, makrofag otak, dan mikroglia, yang mengekspresikan *toll-like receptor* (TLR). TLR2 memperantarai efek pro-inflamatorik dari protein spike SARS-CoV pada makrofag manusia melalui *nuclear factor-kB* (NF-kB). Respon imun bawaan ini meningkatkan produksi sitokin dan mengganggu fungsi otak (Dosch *et al.*, 2009). Pada tikus, infeksi virus meningkatkan kadar IFN alfa/beta sirkulasi yang berakibat pada aktivasi IFNR1 pada sel endotelial serebri dan gangguan kognitif yang dipeperantarai CXCL-10-CXCR3 (*cytokine sickness behavior*)(Dantzer, 2018). Respon IFN tipe 1 muncul pada pasien COVID-

19 dan diduga bersifat protektif, tetapi mungkin juga berkontribusi terhadap perubahan kesadaran (Iadecola *et al.*, 2020).

Hipoksia

Paru adalah organ yang paling terpengaruh pada COVID-19, dengan kerusakan alveolar masif, edema, infiltrasi sel inflamatorik, trombosis mikrovaskular, kerusakan mikrovaskular dan perdarahan (Carsana *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 telah terdeteksi terutama di *pneumocyte* dan progenitor epitelial. Gagal napas yang disebabkan karena kerusakan paru menyebabkan hipoksia berat (*acute respiratory distress syndrome*) yang memerlukan bantuan ventilasi (Grasselli *et al.*, 2020). Konsisten dengan kerusakan otak hipoksik, pemeriksaan otopsi pada pasien COVID-19 menemukan kerusakan neuronal di area-area otak yang paling rentan terhadap hipoksia, termasuk neokorteks, hipokampus dan serebelum (Solomon *et al.*, 2020).

Hiperkoagulasi

Fitur kunci lain dari COVID-19 adalah koagulopati yang menyebabkan beberapa komplikasi penyakit yang paling sering muncul dan berbahaya. Dalam sebuah penelitian multicenter, 88% pasien menunjukkan bukti *hypercoagulable state*. Koagulopati COVID-19 ditandai dengan kondisi pro-koagulan yang khas dengan peningkatan kekuatan bekuan, peningkatan D-dimer (produk pemecahan fibrin yang mengindikasikan trombosis intravaskular), dan peningkatan fibrinogen, tanpa perubahan signifikan dalam angka trombosit atau pemanjangan parameter *clotting time* (Helms *et al.*, 2020). Koagulopati dan trombosis mungkin bermula di paru dan organ terinfeksi lainnya dengan kerusakan endotelial, aktivasi komplemen, efek prokoagulan IL-6, dan rekrutmen neutrofil. Selanjutnya, neutrofil melepaskan *extracellular trap* (NET) pada COVID-19, rangkaian chromatin dan histone yang mengaktifkan bekuan darah, yang berkontribusi terhadap trombosis intravaskular dengan menangkap sel dan trombosit di berbagai organ termasuk otak (Iadecola *et al.*, 2020).

MANIFESTASI NEUROLOGIS COVID-19

Ensefalopati dan ensefalitis

Ensefalopati ditandai dengan disfungsi otak difus, yang biasanya bermanifestasi sebagai penurunan kesadaran. Pasien dengan ensefalopati bisa menunjukkan manifestasi klinis lain, seperti kejang, nyeri kepala, dan tanda ekstrapiramidal. Delirium bisa menjadi petunjuk adanya ensefalopati ringan hingga sedang. Ensefalopati bisa disebabkan karena etiologi toksik, metabolik, anoksik-iskemik, sepsis, dan inflamatori, dan manifestasi dari disfungsi organ multipel. Ensefalitis

adalah kondisi inflamasi akut dan difus pada otak. Ensefalitis ditandai oleh demam, nyeri kepala, kejang, defisit neurologis fokal, dan perubahan kesadaran (Garg *et al.*, 2021).

Ensefalitis adalah diagnosis patologis, tetapi untuk mempermudah dalam praktek klinis, bukti klinis inflamasi otak bisa digunakan untuk penegakan diagnosis, seperti *pleiocytosis* CSF, perubahan gambar radiologis, atau abnormalitas fokal EEG. Perlu diketahui bahwa deteksi virus di dalam CSF bukanlah dasar untuk diagnosis ensefalitis jika tidak ada bukti inflamasi otak. Gejala yang biasanya ditemukan antara lain iritabilitas, *confusion*, dan penurunan kesadaran, kadang disertai dengan kejang. Kaku leher dan gejala psikotik, ataksia, oskilopsia, cegukan, kelemahan otot wajah bilateral juga bisa muncul. (Ellul *et al.*, 2020).

Acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy (ANE) muncul karena *cytokine storm* dan menyebabkan gangguan di *blood brain barrier*, dan neuroinflamasi yang berakibat pada disfungsi otak. ANE adalah bentuk ensefalopati yang langka, lebih sering pada anak-anak dan ditandai oleh lesi multipel simetrik di thalami, striatum, substansia alba, dan batang otak. ANE sebelumnya telah dikaitkan dengan beberapa etiologi infeksius termasuk influenza-A, *herpes simplex virus*, influenza-B, mycoplasma, dan *human herpes virus-6*. ANE sering menunjukkan perburukan cepat dengan kejang, penurunan kesadaran, dan muntah, biasanya terjadi 12-72 jam setelah onset gejala infeksi viral (Dixon *et al.*, 2020). Neuroinflamasi yang disebabkan karena ANE dipicu oleh *cytokine storm* yang ditandai terutama oleh peningkatan produksi IL-6, yang diaktifkan oleh sel T *helper*, menghasilkan GM-CSF. *Cytokine storm* juga dapat menyebabkan peningkatan interleukin, interferon, monosit, *macrophage inflammatory protein*, dan *tumor necrosis factor* yang berakibat pada hiperinflamasi. Inflamasi sistemik ini menyebabkan ensefalopati berat pada pasien, yang dapat mengakibatkan stroke. Kejadian yang diperantarai imun, baik melalui jalur sitokin atau chemokine atau melalui sel T, pada akhirnya dapat menyebabkan kebocoran vaskular, demyelinisasi, aktivasi kaskade koagulasi dan komplemen, dan kerusakan organ (Khattoon *et al.*, 2020).

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) dan myelitis

Acute disseminated myelitis adalah sebuah sindrom demyelinisasi multifokal, biasanya terjadi dalam hitungan minggu setelah infeksi. Gejala neurologis fokal biasanya ditemukan, sering kali dengan ensefalopati (Pohl *et al.*, 2016). Gambaran klinis adalah berupa ensefalopati non-spesifik dengan onset mendadak, yang mungkin muncul sebagai perubahan perilaku atau penurunan kesadaran dengan atau tanpa demam. Defisit neurologis biasanya polifokal dan mungkin ditemukan defisit lapang pandang dan hemiparesis (Langley *et al.*, 2020). Lesi otak bilateral dan

asimetrik pada pemeriksaan MRI di substansia alba supratentorial atau infratentorial, yang *hyperintense* pada T2-weighted dan FLAIR (Inglese *et al.*, 2002).

Acute disseminated encephalomyelitis dan myelitis biasanya dianggap penyakit post-infeksius. Treatment adalah dengan kortikosteroid atau imunoterapi lainnya. Klinisi mungkin perlu berhati-hati dalam pemberian kortikosteroid, khususnya jika virus ditemukan di dalam CSF, karena treatment ini justru bisa melemahkan respon imun pasien terhadap virus (Ellul *et al.*, 2020).

Stroke

Manifestasi serebrovaskular ditemukan pada 2-6% dari pasien COVID-19. Kebanyakan adalah berupa stroke iskemik. Sebagian besar pasien berusia lebih dari 60 tahun, dan banyak diantaranya memiliki faktor risiko untuk penyakit serebrovaskular, seperti hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, dan penyakit vaskular (Ellul *et al.*, 2020).

Ada beberapa kemungkinan penjelasan etiopatologis untuk kejadian stroke pada pasien COVID-19, mulai dari tromboembolisme vena dan arteri yang dipicu inflamasi, dan hipoksia hingga *diffused intravascular coagulation*. Sebuah laporan kasus melaporkan stroke iskemik yang terkait dengan hipoksia dan sekresi sitokin inflamatorik yang berlebihan. Sebuah laporan kasus lain menemukan peningkatan kadar *D-dimer* atau produk degradasi fibrin yang memunculkan prediposisi terhadap kondisi hiperkoagulabel, dan perdarahan serebrovaskular yang dipicu angka trombosit rendah pada pasien COVID-19. Sebuah korelasi ditemukan antara sitokin yang dilepaskan, gejala ensefalopati dan stroke pada pasien COVID-19 dengan stroke kortikal. Sejumlah laporan menunjukkan kemampuan SARS-CoV memicu polineuropati, ensefalitis, dan stroke iskemik. Data juga menunjukkan bahwa virus influenza mampu memicu cascade sitokin dan menyebabkan eksaserbasi kerusakan otak iskemik dan perdarahan intraserebral setelah treatment dengan *tissue plasminogen activator*. Pelepasan sitokin yang dipicu virus yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi serebrovaskular bisa menjadi salah satu kemungkinan mekanisme dimana infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan stroke (Mahalakshmi *et al.*, 2021).

Pemeriksaan *imaging* arteri dan vena penting untuk pasien COVID-19 dengan kejadian serebrovaskular akut. Konsentrasi d-dimer darah meningkat pada banyak pasien dengan COVID-19, yang konsisten dengan kondisi pro-inflamatorik, koagulopatik dalam setting penyakit kritis. Antibodi antikoagulan lupus, antikardiolipin, dan *anti-beta2-glycoprotein-1* yang positif juga telah dilaporkan pada stroke terkait COVID-19, meski bisa juga meningkat pada kondisi penyakit kritis lainnya, termasuk infeksi (Nepal *et al.*, 2020)

Pada pasien dengan COVID-19 dan stroke, pemberian tPA mungkin bermanfaat. Masih belum jelas apakah antikoagulan lain seperti *low molecular weight heparin* (LMWH) atau heparin dosis penuh seharusnya diberikan. Ada bukti bahwa LMWH mungkin berguna pada kondisi sepsis-

induced coagulopathy (Hess *et al.*, 2020). Pemberian antikoagulan secepatnya dengan LMWH telah direkomendasikan untuk pasien COVID-19 untuk mengurangi risiko penyakit thrombotik (Thachil *et al.*, 2020)

Sistem saraf perifer dan penyakit otot

Guillain-Barré syndrome (GBS) merupakan poliradikulopati akut yang ditandai dengan kelemahan ekstremitas simetris dengan progresivitas cepat, arefleksia, gejala sensorik dan, pada beberapa pasien dengan kelemahan otot. Gejala neurologis dimulai pada median 7 hari (rentang 7 hingga 24 hari) setelah kemunculan gejala respiratorik atau sistemik. GBS adalah penyakit autoimun yang berhubungan dengan sistem saraf perifer. Ciri khas dari GBS adalah kelemahan progresif pada ekstremitas dan berkurang atau hilangnya refleks tendon. Konsentrasi protein di dalam cairan serebrospinal meningkat tetapi angka leukosit normal. GBS biasanya dipicu oleh infeksi viral atau bakterial. Ketika terdapat antigen, sistem imun akan menjadi aktif dan radikus nervus dan nervus perifer mengalami kerusakan karena kemiripan struktural antigen ini dengan akson dan myelin (Rahimi, 2020).

Kehilangan indera pencium (*anosmia*) dan pengecap (*ageusia*) telah muncul sebagai gejala yang sering muncul dari COVID-19, yang mungkin bisa menjadi marker diagnostik. Hingga 86% pasien yang positif untuk SARS-CoV-2 melaporkan disfungsi olfaktori, 82% melaporkan gangguan pengecap (Ellul *et al.*, 2020).

COVID-19 dan penyakit neurodegeneratif

Coronavirus telah diketahui mampu mempengaruhi beberapa *protease host* seperti endosomal cathepsin, protease transmembran permukaan sel atau protease serin, furin, dan trypsin. Sebagian besar protease ini dikenal karena keterlibatan mereka dalam patogenesis berbagai penyakit neurodegeneratif. Cathepsin D berperan penting dalam memecah protein neuronal yang menyimpang seperti alpha-synuclein, prekursor amyloid, dan huntingtin, sehingga abnormalitas degradasi karena perubahan protease dapat menyebabkan akumulasi protein-protein yang menyimpang ini yang pada akhirnya dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif seperti *Parkinson's disease* dan *Alzheimer's disease*. Beberapa laporan menunjukkan kemungkinan interaksi SARS-CoV dengan ssp yang menyebabkan kemunculan tanda-tanda PD. Peran virus dalam penyakit neurodegeneratif juga ditunjukkan oleh efek injeksi virus influenza A pada substansia nigra dan hipokampus yang menyebabkan pembentukan struktur mirip *Lewy bodies*. Infeksi SARS-CoV-2 memiliki kemiripan patogenesis dengan infeksi SARS-CoV dan H1N1 dalam berbagai aspek, termasuk efek pada fungsi mitokondria, protease dan respon stres retikulum endoplasmik. Oleh

karena itu, kemungkinan adanya peran SARS-CoV-2 dalam kejadian penyakit neurodegeneratif perlu dipertimbangkan (Mahalakshmi *et al.*, 2021).

Pendekatan Klinis untuk Pasien COVID-19 dengan Gejala Neurologis

Klinisi sebaiknya menggunakan pendekatan terstruktur untuk menyelidiki kemungkinan penyakit neurologis pada pasien COVID-19, dan harus secara sistematis mempertimbangkan bukti-bukti infeksi virus dan diagnosis klinis. Penyakit neurologis yang dialami oleh pasien COVID-19 bisa disebabkan oleh proses patofisiologis dari penyakit COVID-19 itu sendiri atau karena sebab lain yang kemunculannya bertepatan dengan infeksi virus. Sebagai contoh, seorang pasien dengan MCI yang terkena COVID-19 menunjukkan gambaran demensia klinis. Demensia yang dialami bisa disebabkan karena MCI yang telah diderita atau memang karena proses patofisiologis COVID-19. Pasien dengan neuropati, penyakit serebrovaskular, atau *acute disseminated encephalomyelitis*, ketika kerusakan kemungkinan disebabkan karena respon host terhadap infeksi virus, menentukan penyebab bisa menjadi semakin sulit (Ellul *et al.*, 2020).

Pasien dengan penurunan kesadaran atau agitasi perlu diperiksa semua kemungkinan penyebab ensefalopati, termasuk hipoksia, obat-obatan, toksin, dan gangguan metabolik. Diagnosis ensefalitis baru bisa tegak jika ada bukti klinis inflamasi otak, seperti pleiocytosis CSF, perubahan gambaran radiologis otak, kejang fokal, atau perubahan histologis (Solomon *et al.*, 2012).

Pada pasien dengan kemungkinan penyakit nervus perifer, klinisi harus melakukan pemeriksaan CSF, mencari bukti adanya *albuminocytological dissociation* (kadar protein CSF meningkat tetapi angka sel CSF normal), pemeriksaan tes konduksi saraf, dan elektromiografi (Ellul *et al.*, 2020). Pada pasien dengan kelemahan otot dan perubahan sensorik, penting untuk membedakan antara penyakit nervus perifer (seperti *Guillain-Barre syndrome*) dan inflamasi medula spinalis, yang bisa muncul dengan paralisis flasid jika ada keterlibatan sel kornu anterior. Pemeriksaan CSF, pemeriksaan neurofisiologis, dan imaging spinal menjadi penting (Solomon and Willison, 2003).

Pada pasien yang dirawat di ICU, menentukan apakah neuropati, miopati, ensefalopati, atau penyakit serebrovaskular merupakan manifestasi non-spesifik dari kondisi kritis atau spesifik untuk virus itu sendiri mungkin sulit, karena tidak ada marker khusus yang ada untuk penyakit neurologis karena kondisi kritis, meski cenderung terjadi setelah beberapa minggu (Vanhorebeek *et al.*, 2020)

Kesimpulan

Virus SARS-CoV-2 dapat menyebabkan sejumlah manifestasi neurologis baik secara direk maupun indirek. Klinisi dituntut untuk memperhatikan gejala neurologis seperti penurunan

kesadaran, kejang, gangguan motorik dan sensorik dan menentukan apakah penyakit neurologis yang muncul disebabkan karena akibat dari infeksi virus (direk), respon imun (indirek), atau karena proses patofisiologis dari penyakit lain yang muncul bersamaan dengan COVID-19. Kemajuan dalam pemahaman patologi dan patogenesis COVID-19 diharapkan bisa memandu dalam mendiagnosis dan menangani gejala neurologis pada pasien COVID-19. Diperlukan upaya lanjutan dalam bentuk penelitian observasional atau intervensional untuk semakin meningkatkan pengetahuan tentang efek neurologis COVID-19 yang diharapkan dalam membantu dalam diagnosis, pencegahan dan penatalaksanaan efek neurologis COVID-19.

Daftar Pustaka

- Arbour, N., Day, R., Newcombe, J., Talbot, P.J., 2000. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J. Virol.* 74, 8913–8921. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L.D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szirovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F.A., Butcher, S., Winkler, M.S., Mollenhauer, B., Helenius, A., Gokce, O., Teesalu, T., Hepojoki, J., Vapalahti, O., Stadelmann, C., Balistreri, G., Simons, M., 2020. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system (preprint). *Microbiology*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.137802>
- Carsana, L., Sonzogni, A., Nasr, A., Rossi, R.S., Pellegrinelli, A., Zerbi, P., Rech, R., Colombo, R., Antinori, S., Corbellino, M., Galli, M., Catena, E., Tosoni, A., Gianatti, A., Nebuloni, M., 2020. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 1135–1140. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, Xiaoyun, Chen, H., Yu, H., Zhang, Xiaoping, Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., Ning, Q., 2020. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 130, 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Dantzer, R., 2018. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol. Rev.* 98, 477–504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Ying, Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Yueping, Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y., Chen, Y., 2020. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 11, 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- Dixon, L., Varley, J., Gontsarova, A., Mallon, D., Tona, F., Muir, D., Luqmani, A., Jenkins, I.H., Nicholas, R., Jones, B., Everitt, A., 2020. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation* 7, e789. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000789>
- Dosch, S.F., Mahajan, S.D., Collins, A.R., 2009. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res.* 142, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.01.005>

- Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, A.H.M., Rini, J.M., Desforgues, M., Talbot, P.J., 2018. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J. Virol.* 92. <https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18>
- Ellul, M.A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B.D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., Solomon, T., 2020. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 19, 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Erickson, M.A., Banks, W.A., 2018. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol. Rev.* 70, 278–314. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
- Garg, R.K., Paliwal, V.K., Gupta, A., 2021. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J. Med. Virol.* 93, 206–222. <https://doi.org/10.1002/jmv.26207>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M.V., Scandroglio, A.M., Storti, E., Cecconi, M., Pesenti, A., COVID-19 Lombardy ICU Network, 2020. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323, 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P.-M., Meziani, F., CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), 2020. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 46, 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Hess, D.C., Eldahshan, W., Rutkowski, E., 2020. COVID-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res.* 11, 322–325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
- Iadecola, C., Anrather, J., Kamel, H., 2020. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell* 183, 16–27.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
- Inglese, M., Salvi, F., Iannucci, G., Mancardi, G.L., Mascacchi, M., Filippi, M., 2002. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 23, 267–272.
- Jadali, Z., 2020. Neurologic manifestations of COVID-19: what can we learn from other coronaviruses. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 56, 106. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00240-w>
- Khatoun, F., Prasad, K., Kumar, V., 2020. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J. Neurovirol.* 26, 619–630. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00895-4>
- Langley, L., Zeicu, C., Whitton, L., Pauls, M., 2020. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13, e239597. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239597>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W.J., Wang, D., Xu, W., Holmes, E.C., Gao, G.F., Wu, G., Chen, W., Shi, W., Tan, W., 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395, 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

- Mahalakshmi, A.M., Ray, B., Tuladhar, S., Bhat, A., Paneyala, S., Patteswari, D., Sakharkar, M.K., Hamdan, H., Ojcius, D.M., Bolla, S.R., Essa, M.M., Chidambaram, S.B., Qoronfleh, M.W., 2021. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun. Inflamm. Dis.* 9, 48–58. <https://doi.org/10.1002/iid3.387>
- Nampoothiri, S., Sauve, F., Ternier, G., Fernandois, D., Coelho, C., Imbernon, M., Deligia, E., Perbet, R., Florent, V., Baroncini, M., Pasquier, F., Trottein, F., Maurage, C.-A., Mattot, V., Giacobini, P., Rasika, S., Prevot, V., 2020. The hypothalamus as a hub for SARS-CoV-2 brain infection and pathogenesis (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.139329>
- Nepal, G., Rehrig, J.H., Shrestha, G.S., Shing, Y.K., Yadav, J.K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z.L., Huang, D.Y., 2020. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit. Care* 24, 421. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>
- Pohl, D., Alper, G., Van Haren, K., Kornberg, A.J., Lucchinetti, C.F., Tenenbaum, S., Belman, A.L., 2016. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 87, S38-45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., Tian, D.-S., 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 71, 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rahimi, K., 2020. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol. Sci.* 41, 3149–3156. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04693-y>
- Solomon, I.H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S.S., Keller, K., Ali, A.S., Adams, G., Hornick, J.L., Padera, R.F., Sabeti, P., 2020. Neuropathological Features of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 989–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
- Solomon, T., Michael, B.D., Smith, P.E., Sanderson, F., Davies, N.W.S., Hart, I.J., Holland, M., Easton, A., Buckley, C., Kneen, R., Beeching, N.J., National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups, 2012. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J. Infect.* 64, 347–373. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>
- Solomon, T., Willison, H., 2003. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16, 375–381. <https://doi.org/10.1097/00001432-200310000-00002>
- Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A.V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O.-E., Liu, F., Dai, Y., Szigeti-Buck, K., Yasumoto, Y., Wang, G., Castaldi, C., Heltke, J., Ng, E., Wheeler, J., Alfajaro, M.M., Levavasseur, E., Fontes, B., Ravindra, N.G., Van Dijk, D., Mane, S., Gunel, M., Ring, A., Jaffar Kazmi, S.A., Zhang, K., Wilen, C.B., Horvath, T.L., Plu, I., Haik, S., Thomas, J.-L., Louvi, A., Farhadian, S.F., Huttner, A., Seilhean, D., Renier, N., Bilguvar, K., Iwasaki, A., 2020. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain (preprint). *Microbiology*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.169946>
- Susilo, A., Rumende, C.M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M., Herikurniawan, Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E.J., Chen, L.K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C.O., Yuniastuti, E., 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 7, 45–67.
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T., 2020. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Vanhorebeek, I., Latronico, N., Van den Berghe, G., 2020. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 46, 637–653. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>

- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M.A., Davies, N.W.S., Pollak, T.A., Tenorio, E.L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J.P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D.K., Nicholson, T.R., Benjamin, L.A., Carson, A., Smith, C., Turner, M.R., Solomon, T., Kneen, R., Pett, S.L., Galea, I., Thomas, R.H., Michael, B.D., Allen, C., Archibald, N., Arkell, J., Arthur-Farraj, P., Baker, M., Ball, H., Bradley-Barker, V., Brown, Z., Bruno, S., Carey, L., Carswell, C., Chakrabarti, A., Choulerton, J., Daher, M., Davies, R., Di Marco Barros, R., Dima, S., Dunley, R., Dutta, D., Ellis, R., Everitt, A., Fady, J., Fearon, P., Fisniku, L., Gbinigie, I., Gemski, A., Gillies, E., Gkrania-Klotsas, E., Grigg, J., Hamdalla, H., Hubbett, J., Hunter, N., Huys, A.-C., Ihmoda, I., Ispoglou, S., Jha, A., Joussi, R., Kalladka, D., Khalifeh, H., Kooij, S., Kumar, G., Kyaw, S., Li, L., Littleton, E., Macleod, M., Macleod, M.J., Madigan, B., Mahadasa, V., Manoharan, M., Marigold, R., Marks, I., Matthews, P., McCormick, M., Mcinnes, C., Metastasio, A., Milburn-McNulty, P., Mitchell, C., Mitchell, D., Morgans, C., Morris, H., Morrow, J., Mubarak Mohamed, A., Mulvenna, P., Murphy, L., Namushi, R., Newman, E., Phillips, W., Pinto, A., Price, D.A., Proschel, H., Quinn, T., Ramsey, D., Roffe, C., Ross Russell, A., Samarasekera, N., Sawcer, S., Sayed, W., Sekaran, L., Serra-Mestres, J., Snowdon, V., Strike, G., Sun, J., Tang, C., Vrana, M., Wade, R., Wharton, C., Wiblin, L., Boubriak, I., Herman, K., Plant, G., 2020. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 7, 875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
- Wenting, A., Gruters, A., van Os, Y., Verstraeten, S., Valentijn, S., Ponds, R., de Vugt, M., 2020. COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. *Front. Psychiatry* 11, 860. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00860>
- Yang, L., Han, Y., Nilsson-Payant, B.E., Gupta, V., Wang, P., Duan, X., Tang, X., Zhu, J., Zhao, Z., Jaffré, F., Zhang, T., Kim, T.W., Harschnitz, O., Redmond, D., Houghton, S., Liu, C., Naji, A., Ciceri, G., Guttikonda, S., Bram, Y., Nguyen, D.-H.T., Cioffi, M., Chandar, V., Hoagland, D.A., Huang, Y., Xiang, J., Wang, H., Lyden, D., Borczuk, A., Chen, H.J., Studer, L., Pan, F.C., Ho, D.D., tenOever, B.R., Evans, T., Schwartz, R.E., Chen, S., 2020. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell* 27, 125-136.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>
- Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S., 2020. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>