



Tatalaksana Pasien dengan Manifestasi Neurologis Virus COVID-19 dan Patofisiologi : Tinjauan Pustaka

Treatment of Patient with Neurological Manifestation of COVID-19 Virus and Pathophysiology: Literature Review

¹Anna Budi Rahayu*

Email (Corresponding Author) : * anarahayu@med.uad.ac.id

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

ABSTRAK

Article history

Received: 18 Mar 2023

Revised: 12 Jun 2023

Accepted: 12 Jun 2023

Keywords

Neurology

Covid-19

SARS-Cov

Pathophysiology

Pasien COVID-19 dengan manifestasi neurologis dan komplikasi seperti pusing, sakit kepala, penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, mielitis transversal, ensefalopati nekrotikans hemoragik akut, ensefalitis, ataksia, hipogeusia, dan sindrom Guillian-Barre memerlukan penanganan yang tepat. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang strategi pengobatan yang digunakan untuk pasien dengan manifestasi neurologis COVID-19 dan mengeksplorasi mekanisme patofisiologis yang mendasarinya. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mendeskripsikan manifestasi neurologis yang diinduksi SARS-CoV-2 dan mekanisme yang mendasari patofisiologi neurologis yang menyebabkan kerusakan jaringan saraf dengan pengobatan kasus per kasus. Temuan review kami adalah SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 terutama menyerang sistem pernapasan. Mekanisme dan target SARS-CoV-2 ke sel saraf terjadi melalui beberapa rute, yaitu transneuronal dari paru, hematogen, dan olfaktorius.

ABSTRACT

COVID-19 patients with neurological manifestations and complications such as dizziness, headache, acute cerebrovascular disease, impaired consciousness, transverse myelitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, encephalitis, ataxia, hypogeusia, and Guillian-Barre syndrome need proper treatment.

This literature review aims to provide an overview of the treatment strategies employed for patients with neurological manifestations of COVID-19 and explore the underlying pathophysiological mechanisms. This review of the literature aims to describe SARS-CoV-2-induced neurological manifestations and the mechanisms underlying the neurological pathophysiology that cause nervous tissue damage with treatment case by case. The finding of our review is SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 primarily attack the respiratory system. The mechanism and target of SARS-CoV-2 to nerve cells occur

in several routes, namely transneuronal from the lung, hematogenous, and olfactory

This is an open access article under the [CC-BY-SA](#) license.



PENDAHULUAN

Virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) termasuk dalam *Coronoviridae* family yang memiliki RNA dengan rantai tunggal termasuk famili β - coronavirus yang juga meliputi SARS-CoV-1, *Human Coronavirus* (HCoV)-OC43, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV, dan HCoV-HKU1.¹ Varian SARS-CoV-2 terdiri dari *Alpha, Beta, Gamma, Delta*, dan *Omicron* serta subvariannya². SARS-CoV-2 memiliki tingkat penular dan infektivitas yang lebih tinggi dan tingkat kematian lebih rendah dibandingkan SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Hal tersebut menjadi tantangan tersendiri bagi tenaga medis untuk menegakkan diagnosis dan tatalaksana pada pasien penderita COVID-19. Penyakit ini memiliki manifestasi klinis beragam pada setiap pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 terutama pada sistem neurologis³.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan kepada 214 pasien Covid-19, sebanyak 78 pasien memiliki manifestasi neurologis yaitu 78 pasien. Gejala neurologis dapat hadir sebelum gejala tipikal Covid-19 dan dapat dikategorikan menjadi tiga yaitu manifestasi Sistem Saraf Pusat (SSP) berupa *dizziness*, sakit kepala, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, ataksia, dan kejang; Sistem Saraf Tepi atau Perifer (SST) yaitu gangguan pengecap, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, dan nyeri saraf; dan manifestasi cedera muskuloskeletal. Insiden gejala klinis SSP sebesar 24,8%; disusul 8,9% SST; dan muskuloskeletal 10,7% dari 214 pasien³.

METODE

Penelitian ini merupakan studi literature menggunakan telaah literature yang dicari menggunakan *Science Direct* dengan kata kunci manifestasi neurologi virus Covid-19 atau *neurological manifestation of the Covid-19 virus*. Kriteria inklusi adalah literatur yang terpublikasi pada rentang waktu tahun 2020 hingga tahun 2023 yang membahas tentang manifestasi neurologi varian dan subvariant Covid-19.

DISKUSI

Struktur dan anatomi

Coronavirus (CoV) merupakan virus pleomorfik tapi kebanyakan spherical^{4,5}. CoV merupakan virus dari family Coronaviridae dan ordo Nidovirales⁴. Virus ini memiliki peplomer berbentuk mahkota atau crown-shaped dengan ukuran 80 – 220 nm. Genom CoV adalah linear

positive-sense, infeksius, dan berantai tunggal RNA 5' tertutup dan 3' poliadenilat dengan polaritas positif sebesar 27,6- 31 kb^{4,5}. Virus dibungkus oleh membran lipid dengan terminal 3'-5' mengandung dua poliprotein besar yaitu open reading frame1a (ORF1a) dan open reading frame1ab (ORF1ab) yang membelah secara proteolitik menjadi enam belas bentuk protein non-struktural atau non-structural protein (nsp1, nsp2, nsp3, nsp4, nsp5, nsp6, nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, nsp11, nsp 12, nsp13, nsp14, nsp15, dan nsp16) yang berfungsi untuk CoV replication transcription complex (RTC)⁵.

Varian dan Subvarian

Tingkat kegawatdaruratan varian SARS-CoV-2 berdasarkan World Health Organization (WHO) dikategorikan menjadi empat yaitu variant of concern (VOC), variant of interest (VOI), variant of being monitoring (VBM), dan variant of high consequence (VOHC)^{1, 2}. Klasifikasi ini dibagi berdasarkan transmisi, virulensi, dan kemampuan untuk menyebabkan keparahan.² Sebelumnya VOC terdiri dari varian Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delt (B.1.617.2), dan Omicron (B.1.1.529)^{1,2}. Kategori VOI terdiri dari Lambda (C.37) dan Mu (B.1.621). Kategori VBM terdiri dari AZ.5, C.1.2, B.1.617.1*, B.1.526*, B.1.525*, B.1.630, dan B.1.640. Semenjak tanggal 9 Oktober 2022, VOC hanya varian Omicron. Virus ini kemudian bermutasi menjadi subvarian dari Omicron².

Penyebaran

Virus dapat menyebar secara patologis melalui saluran pernafasan (*respiratory*), pencernaan (*intestinal*), hati, dan sistem saraf (*nervous system*)⁴. Penyebaran pada *severe acute respiratory syndrome* (SARS), *Middle East respiratory syndrome* (MERS), dan CoV menginfeksi melalui hewan ke manusia dan manusia ke manusia⁵.

Patologis

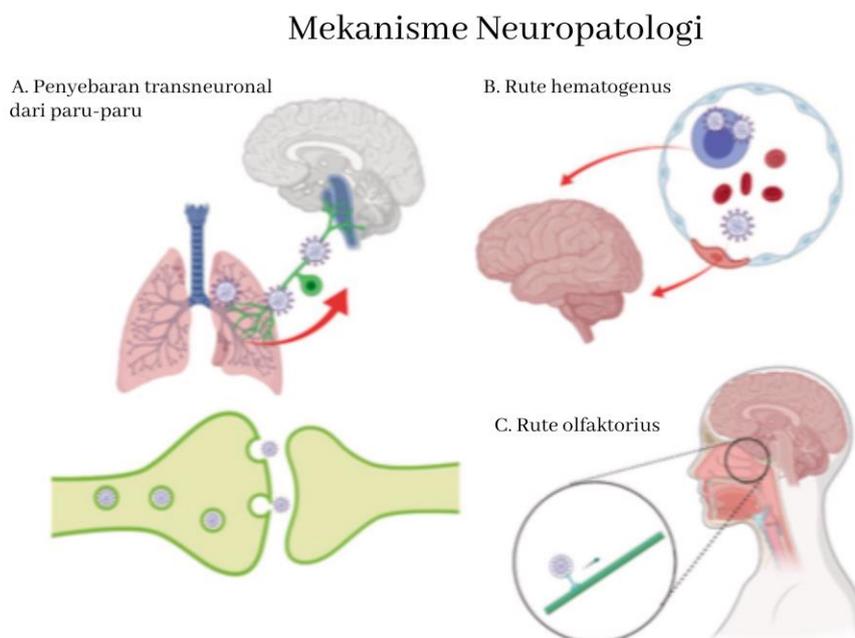
SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 80% relatif mirip pada genom responden dan menggunakan sel reseptor utama *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) dan merupakan virus neurotopik^{6,7}. Protein pada SARS-CoV-2 memiliki reseptor ikat dominan yang lebih kuat kekuatan afinitas untuk mengikat ACE-2 daripada SARS-CoV-1 sehingga menjadikannya mudah untuk bertransmisi⁶.

SARS-CoV-2 target utamanya adalah sel epitel di saluran pernafasan⁷. Setelah masuk ke sel inang dan berikatan dengan ACE-2 menggunakan protease TMPRSS2 seperti *cathepsin B* atau *L. Viral cell* yang masuk akan meningkat dengan bantuan *neutropilin-1*⁶.

RNA dari virus akan dilepaskan ke sitoplasma untuk bereplikasi dan bertranskripsi. Setelah membentuk protein *enveloped* dan penggabungan RNA, virus akan menyebar melalui sirkulasi pembuluh darah^{6,7}.

Virus mengakses paru-paru dengan cara menginfeksi sel-sel bronkial sub-segmen dan epitel pernafasan yang mengekspresikan ACE-2, TMPRSS2, dan FURIN. Ekspresi gen pada ACE-2 dan TMPRSS2 adalah sel alveolar epitel tipe II yang merupakan bagian dari parenkim paru-paru. ACE-2 diekspresikan pada sel epitel multiple di saluran pernafasan seperti sel epitel goblet dan silia. Adanya ekspresi ACE-2 dapat mempermudah masuknya virus dengan penambahan protease atau mekanisme lain⁶.

Mekanisme Neuropatologi



Gambar 1. Beberapa mekanisme neuropatologis dari SARS-CoV-2. (A) Penyebaran transneuronal dari paru-paru. (B) Rute hematogenus. Infeksi secara langsung pada sel endotel dapat menyebabkan gangguan BBB atau infiltrasi sel imun yang membawa SARS-CoV-2. (C) Rute olfaktorius⁶.

SARS-CoV-1 masuk ke dalam otak melalui rute olfaktorius. Inokulasi virus di nasal menyebabkan infeksi secara langsung ke epitel olfaktorius. Transneuronal menyebar dari sensorik saraf olfaktorius yang didalamnya membuka jalan untuk virus menginfeksi *olfactory bulb*. Hal tersebut akan menyebar ke area otak yang menggunakan transport aksonal. Ekspresi ACE-2 dengan kadar sedikit dapat menyebabkan kematian akibat disfungsi dan kematian dari neuron yang terinfeksi pada pusat *cardiorespiratory* di medulla oblongata⁶.

Virus mengakibatkan kerusakan saraf yang kemungkinan terjadi melalui dua mekanisme

yakni :

a. Cedera Otak Hipoksia

ACE-2 juga ditemukan di sel glia pada otak dan neuron tulang belakang. Virus akan menempel kemudian berkembangbiak dan merusak jaringan saraf⁷. Pada penelitian menggunakan percobaan tikus ditemukan bahwa virus tersebut memasuki otak melalui transfer retrograde dengan perantara sel epitel olfaktori atau tulang *cribriform* dan mencapai otak dalam waktu tujuh hari. Selama fase viremia penyakit terjadi gangguan pembuluh darah otak yang membuat virus dapat masuk ke otak secara langsung. Mekanisme lain menjelaskan bahwa invasi saraf perifer oleh virus dapat masuk ke SSP melalui rute yang terhubung dengan sinapsis karena CoV memiliki kesamaan dengan SARS⁷. Pada jenis virus lain yang menyerang respirasi menginduksi respon imun nonspesifik dan interaksi autoimun^{6,7}.

Kerusakan jaringan saraf secara signifikan terlihat pada pasien Covid-19. Pada kasus sedang hingga berat terlihat plasma darah SSP, GFAP, dan NfL meningkat dibandingkan dengan kondisi normal. Hal tersebut menunjukkan adanya kerusakan astrositik dan kerusakan intra-akson. Pada kondisi parah terjadi kerusakan intra-akson NfL dan berkorelasi terhadap bertambahnya usia⁶. Saat hal tersebut terjadi, sel imun dan regulator inflamasi sitokin dan kemokin di otak dan paru paru juga ditemukan. Kerusakan langsung pada Sistem Saraf Pusat (SSP) terjadi karena rute *hematogenous* atau *transsynaptic*⁶.

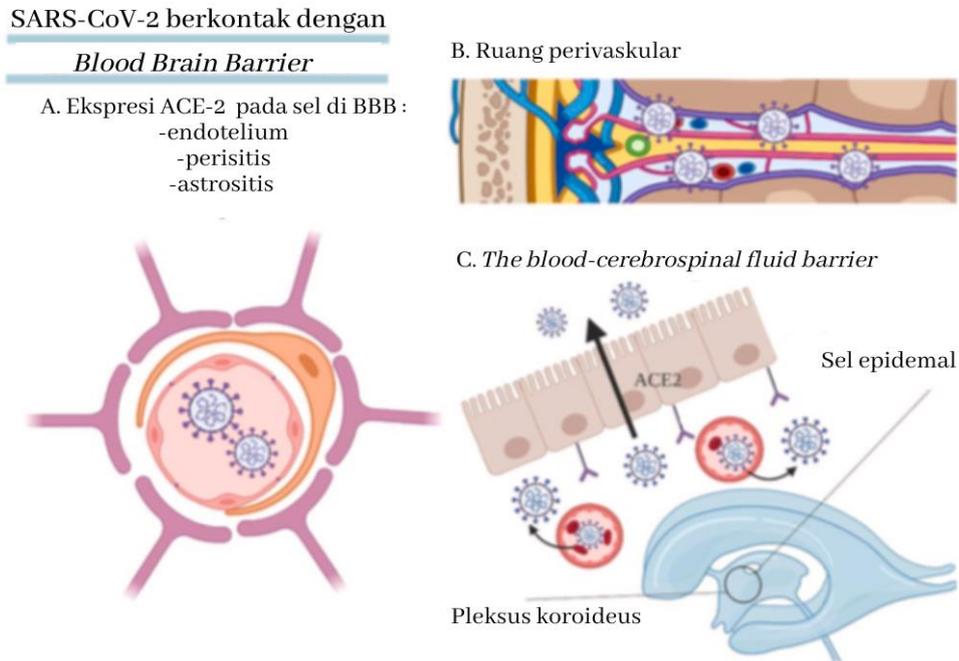
b. Cedera yang dimediasi oleh sel imun

Cedera yang dimediasi oleh sel imun disebabkan oleh badai sitokin sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin inflamasi dan aktivasi limfosit T, makrofag, dan sel endotel. Pelepasan lebih lanjut dari interleukin 6 (IL-6) yang menyebabkan kebocoran pembuluh darah, aktivasi komplemen dan kaskade koagulasi intravaskular, serta kerusakan organ⁷.

Darah memiliki beberapa titik kontak dengan jaringan saraf pada otak. *Blood-brain barrier* (BBB) adalah yang paling umum dan terdiri dari sel endotelium bagian dalam dikelilingi *pericytes* dan astrosit sebagai pelindung SSP dengan ruang sempit. Darah juga menyuplai ke ventrikel lateral otak dimana terjadi pertukaran antara komponen darah dengan cairan serebrospinal. Leukosit yang terinfeksi juga dapat menjadi vektor penularan virus ke SSP. Virus ini adalah neurotropisme sehingga dapat menginfeksi ruang perivaskular⁶.

Rute hematogen terjadi karena invasi ke sel saraf didukung oleh ekspresi ACE-2 yang ditemukan pada sel endotel, perisit, astrosit, dan epitel pleksus koroideus. SARS-CoV-2 yang menginfeksi sel endotel otak dan organ lain dapat menembus BBB. Pada laporan kasus pasien Covid-19, pasien mengalami vasculitis dan endotelitis akibat virus SARS-CoV-2. Hal tersebut bisa

terjadi karena SARS-CoV-2 dapat menembus ke SSP melalui pleksus koroideus yang ditemukan pada sel endotelial akibat ekspresi ACE-2 sehingga dapat masuk ke sisi vaskular. TMPRSS2 dan TMPRSS4 juga diekspresikan⁶.



Gambar 2. Ringkasan titik kontak SARS-CoV dengan BBB. (A) BBB vaskular. Sel endotel, astrostit, dan perisit terdiri dari BBB di sekitar pembuluh darah dan mengekspresikan reseptor masuk sel virus dengan ACE2. (B) Ruang perivaskular. Beberapa virus neurotropik memiliki afinitas yang terdokumentasi tinggi terhadap ruang perivaskular di otak. (C) The blood-cerebrospinal fluid. Dalam pleksus koroideus ventrikel lateral, ACE2 diekspresikan dalam sel pembuluh darah dan epitel koroid yang berpotensi memungkinkan masuknya SARS-CoV-2 ke dalam cerebrospinal fluid (CSF) atau brain extracellular fluid (BECF).⁶

Manifestasi Neurologis

Tabel 1. Manifestasi dan komplikasi neurologis Covid-19⁷.

Lokasi	Manifestasi dan Komplikasi
Sistem Saraf Pusat (SSP)	Pusing Sakit kepala Penyakit serebrovaskular akut Gangguan kesadaran mielitis transversal Ensefalopati nekrosis hemoragik akut Ensefalopati Ensefalitis Epilepsi Ataksia
Sistem Saraf Tepi (SST)	Hypogeusia Hiposmia Neuralgia <i>Guillian Barre Syndrome</i> Cedera otot rangka

Sistem Saraf Pusat (SSP)

Sakit kepala dan pusing adalah gejala nonspesifik dan minor dari banyak penyakit. Mereka telah dilaporkan sebagai gejala minor yang terkait dengan presentasi COVID-19 dalam berbagai laporan. Insidennya berkisar dari 3 hingga 12,1%⁷. Studi kohort yang dilakukan oleh Mao menyebutkan bahwa sakit kepala dan ensefalopati terjadi sebanyak 40%. Pada laporan kasus laki-laki berusia 74 tahun dengan riwayat fibrilasi atrium, stroke, *Parkinson disease*, penyakit paru obstruksi kronik, dan selulitis datang dengan keadaan demam dan batuk. Pada saat pemeriksaan untuk penegakkan diagnosis tidak ditemukan masalah serius sehingga dipulangkan ke rumah. Kemudian pasien melaporkan kembali gejala semakin memburuk seperti sakit kepala, perubahan status mental, demam, dan batuk. Hasil ronsen dada menunjukkan adanya pneumonia dan CT otak tidak menunjukkan tanda-tanda stroke sebelumnya. Tes *Polymerase Chain Reaction* (PCR) menunjukkan positif Covid-19⁸.

Kasus pertama ensefalopati nekrosis hemoragik akut terkait Covid-19 dilaporkan dengan pasien perempuan berusia akhir lima puluhan dari Amerika Serikat. Pasien datang dengan riwayat batuk, demam, dan perubahan status mental selama 3 hari. Tes PCR menunjukkan positif Covid-19 dan negatif untuk Herpes Simplex Virus 1 dan 2. Hasil CT menunjukkan hipoatenuasi simetris dalam thalamus medial bilateral dengan jenis CT angiogram normal dan venogram CT. Hasil MRI menunjukkan lesi peningkatan hemoragik *rim* pada thalamus bilateral, lobus temporal medial, dan daerah sub insular. Kasus ini adalah komplikasi langka yang terjadi karena badai sitokin yang mengakibatkan gangguan BBB dan kerusakan parenkim otak⁹.

Mielitis akut pada laki-laki berusia 66 tahun di Wuhan mengalami demam dan nyeri pada tubuh. Selama perawatan terjadi perkembangan penyakit hingga mengalami *acute flaccid paralysis pada bilateral lower limbs*, tingkat sensorik pada T-10 dengan inkontinensia urin dan usus. CT dada mengonfirmasi pneumonia *patchy* atau bercak dan PCR sekresi nasofaring positif Covid-19. Tes serologi semua organisme hasilnya negatif. Pasien dirawat secara empiris dengan IVIG, steroid, antibiotik, dan antivirus. Respon pengobatan baik dan dipindahkan ke ruang isolasi untuk rehabilitasi lebih lanjut. Kejadian myelitis akut ini dikaitkan dengan badai sitokin dan respon peradangan yang terlalu aktif sehingga terjadi peningkatan kadar serum ferritin, protein C-reaktif, kadar serum *Amyloid-A*, dan IL-6¹⁰. Selain badai sitokin, beberapa penelitian menghubungkan dengan myelitis virus yang menginfeksi tulang belakang.

Cerebrovascular Acute pada pasien usia 79 tahun dari Iran dengan kondisi perdarahan intracranial, positif Covid-19, kesadaran 7/15 *Glasgow Coma Scale*, serta riwayat batuk dan demam. Pada pemeriksaan terdapat respon planter ekstensor bilateral dengan krepitasi kasar pada zona kiri bawah. Uji PCR dari sekresi nasofaring positif untuk COVID-19. CT dada menunjukkan *ground glass opacity* sugestif pneumonia virus. CT otak mengungkapkan perdarahan masif di hemisfer kanan dengan ekstensi intraventrikular dan subarachnoid. Trombosit dan PT/INR saat masuk normal. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena disregulasi pada reseptor ACE 2 memberikan dampak autoregulasi serebral, sistem simpato-adreanal, dan aliran darah serebral sehingga menyebabkan perdarahan¹¹. Selain stroke perdarahan, dapat juga terjadi stroke iskemik. Aktivasi berlebihan pada ACE/Ang II/AT1R/AT2R atau disfungsi axis reseptor ACE-2/Ang (1-7)-Mas yang dapat berkontribusi terhadap patogenesis stroke iskemik akut karena adanya vasokonstriksi, stress oksidatif, dan inflamasi vascular.

Kasus ensefalitis terkait Covid-19 pertama yang dikonfirmasi dari Jepang. Seorang laki-laki berusia 24 tahun datang dengan demam diikuti kejang dan tidak sadarkan diri. Dia mengalami kekakuan leher dan menjalani CT scan otak yang normal. Ada *patchy* pneumonia pada CT dada. Uji PCR dari swab nasofaring negatif tetapi sampel CSF positif untuk COVID-19. *Diffusion weighted Images* (DWI) menunjukkan intensitas yang tinggi di sepanjang dinding tanduk inferior ventrikel lateral kanan. Gambar *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) menunjukkan perubahan sinyal yang sangat intens di lobus temporal mesial kanan dan hippocampus dengan sedikit atrofi hippocampal terutama di lobus mesial kanan dan hippocampus¹².

Sistem Saraf tepi (SST)

Disfungsi kemosensori pada 59 pasien positif Covid-19 dan 203 pasien negatif Covid-19 menunjukkan bahwa disfungsi bau dan rasa lebih tinggi pada kasus positif Covid-19 dibandingkan dengan kasus negatif. (kehilangan bau: 68%, tidak kehilangan bau: 16% dan kehilangan rasa: 71%,

tidak kehilangan rasa 17%). Sebagian besar pasien dalam penelitian ini adalah rawat jalan, tidak perlu rawat inap dan tidak memerlukan ventilasi mekanik. Hal tersebut terjadi pada pasien rawat jalan Covid-19 karena virus menyebar melalui rute olfaktorius dibandingkan dengan pasien yang sakit parah di mana penyebarannya kemungkinan besar adalah paru¹³. Pada studi kohort di Iran, 10.069 pasien dengan menggunakan survei berbasis kuesioner *online*. Peserta adalah kasus dengan masalah penurunan indra penciuman baru-baru ini (dalam 4 minggu terakhir sejak awal wabah COVID-19 di Iran). Anosmia dan hiposmia dilaporkan oleh 48,23% responden sedangkan 83,38% juga mengalami penurunan sensasi rasa. Timbulnya anosmia tiba-tiba pada 76,24%. Terdapat beberapa teori terjadinya anosmia, diantaranya kondisi sinonasal yang mempengaruhi aliran udara dan mengganggu perjalanan bau ke epitel olfaktoria yang utuh dapat mengakibatkan hilangnya konduktif bau, infeksi virus pada epitelium olfaktoria menyebabkan kerusakan termasuk pada neuron sensori olfaktoria, dan infeksi retrograde ke jalur olfaktoria, inokulasi langsung melalui blood-brain-barrier ke sistem saraf pusat yang menyebabkan gangguan sentral maupun perifer olfaktoria. Gambaran klinis lain yang dilaporkan oleh peserta adalah gejala flu atau pilek sebelum anosmia (75,5%), sakit kepala (48,6%), hidung kaku (43,7%) dan demam (37,3%).¹⁴

Kasus *Guillian Barrier Syndrome* (GBS) terkait Covid-19 telah dilaporkan dari China, Iran, dan Italia sebanyak delapan pasien.⁷ Kasus pertama GBS pada seorang wanita berusia 61 tahun yang telah melakukan perjalanan ke Kota Wuhan, Cina. Dia mengalami kelemahan akut di kedua kaki dan kelelahan parah, berkembang dalam 1 hari. *Nerve Conduction Studies* (NCS) dan *Elektromiografi* (EMG) menunjukkan polineuropati demielinasi. Dia dirawat dengan IVIG dan kemudian mengalami gejala pernapasan. Dia dinyatakan positif Covid-19 dan menginfeksi dua kerabatnya serta delapan orang lainnya termasuk dua ahli saraf dan enam perawat yang diisolasi tetapi dinyatakan negatif Covid-19. Berdasarkan riwayat perjalanan, limfopenia dan trombositopenia pada saat masuk konsisten dengan pola Parainfeksi GBS akibat Covid-19. Pasien melakukan pemulihan motorik yang baik setelah isolasi dan pemberian anti-virus¹⁵. Infeksi COVID berhubungan dengan GBS melalui mekanisme autoimmune cross-reactivity.

Seorang pria berusia 61 tahun dengan diabetes dari Iran datang dengan gejala batuk, demam, dan kadang-kadang dispnea dua minggu sebelum mengalami *ascending paralysis* yang menyebabkan *quadriplegia* dan kelumpuhan wajah bilateral. NCS / EMG menunjukkan neuropati sensorik aksonal motorik akut. Pasien dirawat dengan IVIG. Pada kasus ini, GBS harus dianggap sebagai komplikasi neurologis dari Covid-19 karena keterlibatan pernapasan umum terjadi pada Covid-19 dan dapat menjadi faktor risiko perkembangan GBS¹⁶. Laporan lain menyebutkan bahwa laki-laki 54 tahun dari Amerika Serikat. Dia mengalami *ascending paralysis* yang berkembang pesat sehingga menyebabkan kesulitan pernapasan. Tidak ada disfungsi kandung kemih atau

usus. Refleks tidak ada dan tulang belakang terlihat normal menggunakan MRI. Pasien memiliki riwayat diare sebelum *ascending paralysis* dan dinyatakan positif Covid-19. Pasien dirawat dengan IVIG dan anti-malaria dan merespons dengan baik dan disapih dari ventilator. Setelah itu dipulangkan ke fasilitas rehabilitasi untuk terapi fisik¹⁷.

Lima pasien dengan GBS dari Italia Utara. *Lower limb weakness* dan parestesia adalah gambaran utama pada empat pasien, diikuti oleh *facial weakness*, ataksia, dan parestesia pada satu pasien. Empat pasien memiliki hasil PCR positif dari swab nasofaring pada kunjungan awal dan pasien kelima awalnya negatif tetapi kemudian berubah menjadi positif. Pada NCS/EMG 02 pasien memiliki gambaran polineuropati demielinasi sementara tiga pasien memiliki polineuropati aksonal. Semua pasien diobati dengan IVIG. Itu diulangi pada dua pasien dan satu pasien memiliki pertukaran plasma. Setelah satu minggu, hanya satu pasien yang dapat berjalan sendiri dan keluar dari rumah sakit¹⁸.

Cedera otot rangka di 17 pasien (19,3%) pada kelompok sakit parah dan 6 pasien (4,8%) pada kelompok tidak parah. Cedera otot rangka sebagai pasien yang mengalami mialgia dan peningkatan kadar kreatin kinase serum di atas 200 U/L. Mekanisme lain yang mungkin terjadi adalah respon imun yang dimediasi infeksi yang menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi dalam serum yang mengakibatkan kerusakan otot rangka. Kelompok yang sakit parah selain terjadi peningkatan enzim otot, terjadi peningkatan enzim hati dan fungsi ginjal yang rusak yang dapat berkontribusi pada gambaran klinis ini. Selain itu, tidak ada pemeriksaan diagnostik spesifik untuk konfirmasi seperti NCS/EMG atau histopatologi otot yang dilakukan¹⁹.

KESIMPULAN

SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 secara primer menyerang sistem saluran pernafasan. Pada kondisi sedang hingga berat, virus dapat melibatkan SSP sehingga memberikan manifestasi serta komplikasi seperti pusing, sakit kepala, penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, myelitis transversal, ensefalopati nekrosis hemoragik akut, ensefalopati, ensefalitis, epilepsy, dan ataksia sedangkan pada SST diantaranya hipogeusia, hyposmia, neuralgia, *Guillian Barre Syndrome*, dan cedera otot rangka. Mekanisme dan target SARS-CoV-2 ke sel saraf terjadi dalam beberapa rute yaitu transneuronal dari paru, hematogenus, dan olfaktorius.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma, P. (2022). Genomic and structural mechanistic insight to reveal the differential infectivity of omicron and another variant of concern. *Comp in Bio and Med*. Elsevier 150:106129. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.106129>
2. Dhama, K. (2023). Global emerging omicron variant of SARS'CoV-2: impact, challenges, and strategies. *J Infect and Pub Health*. Elsevier: 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.024>

3. Mao, L. (2020). Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Jama Neurol. Americ Med Asso*; 77(6):683-690.
4. Correia, AO. (2020). Neurological manifestation of Covid-19 and other coronaviruses – a systematic review. *Neurol, Psychi, and Brain Res. Elsevier.* 37:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>
5. Rohaim, AA. (2021). Structural and functional insights into non-structural proteins of coronaviruses. *Microbial Patho.* <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104641>
6. Johansson, A. (2021). Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *J Neuroimmuno.* Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577658>
7. Ahmad, I. (2020). Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
8. Filatov, A. (2020). Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*;12(3):7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
9. Poyiadji, N. (2020). COVID-19- associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*:201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
10. Zhao, K. (2020). Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. medRxiv.
11. Sharifi-Razavi, A. (2020). COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect Mar*;27:100669.
12. Moriguchi, T. (2020). A first case of meningitis/ encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infectious Dis.* 2020;94:55–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
13. Yan, CH. (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* <https://doi.org/10.1002/alr.22579>.
14. Bagheri, SH. (2020). Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. medRxiv 2020.
15. Zhao Hua. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol*; Vol 19 No 5, 383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5).
16. Sedaghat, Z. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>.
17. Virani, A. (2020). Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020;20:771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>.
18. Toscano, G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.
19. Mao, L. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.