



Komplikasi Sistem Saraf Pusat pada COVID-19

Tasia Esterita, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus disease-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan pandemi sejak Maret 2020. COVID-19 tidak hanya menyebabkan komplikasi pernapasan dan kardiovaskular, tetapi dapat menyebabkan komplikasi sistem saraf pusat yang juga berkontribusi terhadap mortalitas dan morbiditas. Beberapa komplikasi sistem saraf pusat pada COVID-19 adalah *stroke* iskemik, *stroke* hemoragik, meningoensefalitis, *acute transverse myelitis*, dan ensefalopati. *Stroke* iskemik pada COVID-19 disebabkan oleh beberapa mekanisme, di antaranya koagulopati, disfungsi endotel, kardioemboli, invasi virus ke sistem saraf pusat, dan terapi imunoglobulin. *Stroke* hemoragik dapat disebabkan oleh kerusakan endotel akibat inflamasi menyebabkan disregulasi tekanan darah yang meningkatkan risiko *stroke* hemoragik. Meningoensefalitis pada COVID-19 disebabkan invasi virus langsung melalui *cribriform plate* atau karena kerusakan endotel yang menjadi pintu masuk SARS-CoV-2 ke otak. Mielititis transversa pada COVID-19 disebabkan hiperinflamasi sistemik, *molecular mimicry*, dan *epitope spreading*. Kegagalan organ multipel pada pasien COVID-19 akibat badai sitokin dapat menyebabkan ensefalopati.

Kata kunci: COVID-19, komplikasi, sistem saraf pusat

ABSTRACT

Coronavirus disease-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus that has been causing a pandemic since March 2020. Besides respiratory and cardiovascular complications, COVID-19 can cause complications to central nervous system that also contribute to mortality and morbidity. Some central nervous system complications in COVID-19 are ischemic stroke, hemorrhagic stroke, meningoencephalitis, acute transverse myelitis, and encephalopathy. Ischemic stroke in COVID-19 is caused by several mechanisms, including coagulopathy, endothelial dysfunction, cardioembolism, viral invasion of the central nervous system and immunoglobulin therapy. Hemorrhagic stroke can be associated with blood pressure dysregulation caused by inflammatory endothelial damage. Meningoencephalitis in COVID-19 can be caused by direct viral invasion through the cribriform plate or due to endothelial damage that facilitate SARS-CoV-2 entrance to the brain. Transverse myelitis in COVID-19 is caused by systemic hyperinflammation, molecular mimicry and epitope spreading. Multiple organ failure in COVID-19 patients due to a cytokine storm can lead to encephalopathy. **Tasia Esterita, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Central Nervous System Complication in COVID-19**

Keywords: Central nervous system, complication, COVID-19

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) telah ditetapkan sebagai penyebab *coronavirus disease 19* (COVID-19) yang telah dideklarasikan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan Maret 2020.¹

Pada tanggal 16 Juli 2021, total kasus COVID-19 di dunia tercatat sebesar 189 juta jiwa dan kasus di Indonesia lebih dari 2,7 juta jiwa.^{2,3}

COVID-19 diketahui dapat menyebabkan berbagai gejala, mulai dari gejala respirasi seperti batuk pilek, hingga gejala lain seperti demam, nyeri otot, dan diare.⁴

Pada kasus COVID-19 berat dapat terjadi disfungsi dan kegagalan multi organ.⁵

Selain itu, COVID-19 juga diketahui dapat menginvasi sistem saraf, sehingga dapat menimbulkan berbagai manifestasi neurologis dan komplikasi, baik pada sistem saraf perifer maupun sistem saraf pusat.^{6,7}

Adanya komplikasi neurologis terutama pada sistem saraf pusat meningkatkan risiko mortalitas pasien COVID-19.⁸

Komplikasi atau gejala neurologis bervariasi, mulai dari gejala non-spesifik seperti pusing, nyeri kepala, hingga gejala sistem saraf pusat yang lebih serius seperti *stroke* dan ensefalitis.^{9,10}

Berbagai temuan abnormal pada studi neurodiagnostik seperti *CT scan*, MRI, dan analisis cairan serebrospinal juga telah dilaporkan.^{11,12}

Coronavirus Disease 19 (COVID-19)

Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan status pandemi COVID-19.¹ Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020, sekitar empat bulan setelah kasus pertama di Cina. Hingga tanggal 16 Juli 2021, terhitung jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia sebanyak 2,7 juta; provinsi dengan kasus terbanyak adalah DKI Jakarta, disusul Jawa Barat dan Jawa Tengah.²

COVID-19 merupakan penyakit yang

Alamat Korespondensi email: tasiaest97@gmail.com



disebabkan oleh SARS-CoV-2, yaitu virus dari famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidavirales*. Virus ini tergolong *single-stranded, positive-sense RNA*. Pada manusia SARS-CoV-2 dapat menyebabkan penyakit yang bervariasi mulai dari *common cold* hingga penyakit yang lebih parah seperti SARS dan MERS.¹³

SARS-CoV-2 ditransmisikan antar manusia melalui *droplet* pernapasan jika orang yang terinfeksi batuk atau bersin.¹⁴

Secara umum, *spike* protein pada SARS-CoV-2 dibagi menjadi 2 *domain*, S1 dan S2. S1 berfungsi sebagai *receptor binding* dan S2 berfungsi untuk fusi dengan membran sel. SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel *host* dan akan memicu aktivasi respons imun *innate*.¹⁵

Hasil analisis struktural menyatakan bahwa SARS-CoV-2 dapat melekat pada reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE2) reseptor untuk masuk ke dalam sel.¹⁵

Reseptor ACE2 diekspresikan paling banyak pada sel epitel paru sisi apikal pada ruang alveolar, sehingga virus paling banyak masuk ke paru dan dapat merusak paru.¹⁵ Pada *CT scan*, karakteristik *ground glass opacification* dapat dilihat bahkan pada pasien asimtomatik.¹⁵ Manifestasi klinis utama pada COVID-19 adalah demam, batuk kering, sesak napas, nyeri dada, lemas, mialgia.¹⁶ Beberapa gejala lain yaitu nyeri kepala, pusing, nyeri perut, diare, mual, dan muntah.¹⁴ Pada hampir 75% pasien terdapat pneumonia bilateral.¹⁶

COVID-19 dapat menimbulkan komplikasi berat seperti hipoksia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *acute cardiac injury*, dan gagal ginjal akut. Sebuah studi pada 99 pasien menunjukkan bahwa sekitar 17% pasien mengalami ARDS dan 11% di antaranya meninggal akibat gagal organ multipel.¹⁶

Median durasi dari awal gejala hingga mencapai ARDS sekitar 8 hari. Usia lanjut atau penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, gagal ginjal kronis, dan obesitas, memengaruhi tingkat keparahan COVID-19.¹⁴

Selain manifestasi pernapasan, COVID-19 juga dapat menyebabkan komplikasi pada organ lain. Pada sistem kardiovaskular, kardiomiopati dilaporkan sebagai komplikasi kasus

COVID-19 berat.¹⁷ Beberapa laporan kasus juga melaporkan miokarditis sebagai manifestasi primer.¹⁸ Studi di Wuhan, Cina, melaporkan aritmia sebagai komplikasi COVID-19.¹⁹ Manifestasi ginjal juga dilaporkan, dengan gagal ginjal akut sebagai penyebab kematian cukup banyak pada COVID-19.²⁰ Pemeriksaan histopatologi juga mengonfirmasi adanya trombosis pada pembuluh darah pulmoner pasien COVID-19 berat.²¹ Sistem organ lain juga dapat terlibat, seperti komplikasi obstetrik dan ginekologi, gastrointestinal, sistem endokrin, sistem indra, serta komplikasi neuromuskular.²²

Beberapa penelitian melaporkan adanya komplikasi neurologis pada pasien COVID-19. Komplikasi neurologis yang ditimbulkan bervariasi, mulai dari komplikasi non-spesifik seperti nyeri kepala, kejang, anosmia, dan ageusia, hingga komplikasi serius bahkan melibatkan sistem saraf pusat seperti *stroke* iskemik, *stroke* hemoragik, ensefalitis, mielitis, ensefalopati, dan sebagainya.²³⁻²⁵

Adanya komplikasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Oleh karena itu, selain berfokus pada gangguan sistem pernapasan dan kardiovaskular, komplikasi pada sistem organ lain terutama SSP memerlukan perhatian khusus karena berkontribusi signifikan terhadap peningkatan mortalitas pasien COVID-19.^{26,27}

Komplikasi SSP pada COVID-19

Berdasarkan *systematic review* dan meta-analisis, komplikasi sistem saraf pusat terjadi pada sekitar 6,27% pasien.²⁸

Komplikasi SSP yang banyak terjadi adalah penyakit serebrovaskular akut dan ensefalopati. Menurut penelitian Sherry, *et al*,⁸

komplikasi yang paling banyak adalah ensefalopati akut (49%), diikuti *stroke* dan koma (17%). Komplikasi neurologis yang jarang ditemui adalah meningitis dan atau ensefalitis (0,1%). Gejala neurologis pada pasien COVID-19 diketahui berhubungan dengan risiko kematian di rumah sakit.⁸

Pada *systematic review* pada 82 kasus COVID-19 dengan komplikasi neurologis, ditemukan rata-rata usia 62,3 tahun; 62,2% pasien laki-laki. Sejumlah 48,8% pasien

mengalami gejala sebrovaskular, 28% pasien mengalami penyakit neuromuskular, dan 23% mengalami komplikasi terkait dengan infeksi atau inflamasi SSP.²⁹

Sebuah *systematic review* oleh Nepal, *et al*, mendapatkan gejala neurologis yang paling sering dilaporkan, yaitu mialgia, nyeri kepala, gangguan sensorium, hiposmia, dan hipogeusia. Selain itu, COVID-19 juga dapat menimbulkan komplikasi SSP seperti *stroke* iskemik, *stroke* hemoragik, ensefalomielitis, mielitis akut, atau gangguan neurologi perifer seperti *Guillain-Barre syndrome*, *Bell's palsy*, dan gejala skeletal seperti *rhabdomyolysis*.¹⁰

STROKE ISKEMIK

Insidens

Sebuah *review World Stroke Organization* melaporkan bahwa risiko *stroke* iskemik pada pasien COVID-19 sekitar 5%. Median waktu dari konfirmasi COVID-19 hingga mengalami *stroke* iskemik adalah 10 hari. Pasien COVID-19 yang mengalami *stroke* umumnya lebih tua, memiliki penyakit komorbid, dan kadar D-dimer yang lebih tinggi.³⁰

Pada studi retrospektif pasien COVID-19 di New York yang mengalami *stroke*, 0,9% pasien mengalami *stroke* iskemik, 65,6% *stroke* kriptogenik, dan 34,4% *stroke* emboli. Jika dibandingkan dengan pasien *stroke* tanpa COVID-19, pasien *stroke* dengan COVID-19 memiliki usia lebih tua (median 70 dan 63 tahun), juga memiliki skor NIHSS (*the National Institutes of Health Stroke Scale*) saat masuk rumah sakit lebih buruk dibanding pasien non-COVID-19. Pasien COVID-19 dengan *stroke* memiliki kadar D-dimer lebih tinggi.³¹

Sebuah penelitian di rumah sakit Denmark meneliti 5119 pasien terdiagnosis COVID-19. Rata-rata usia adalah 77 tahun dan 52% populasi laki-laki. Di antara semua sampel, 44 (0,08%) pasien mengalami *stroke* saat observasi dan 18 pasien mengalami *stroke* 14 hari setelah terdiagnosis COVID-19. Insidens *stroke* iskemik 10 kali lebih tinggi pada 14 hari setelah terdiagnosis COVID-19 dibandingkan kelompok kontrol. Insidens *stroke* iskemik juga meningkat hingga 21 dan 31 hari setelah terdiagnosis COVID-19.³²

Patofisiologi Stroke Iskemik pada Pasien COVID-19

Beberapa mekanisme yang berperan dalam



kejadian *stroke* iskemik pada pasien COVID-19 antara lain koagulopati, disfungsi endotel, kardioemboli, invasi virus ke CNS (*central nervous system*), terapi imunoglobulin.³³

1. Koagulopati

Koagulopati diketahui dapat meningkatkan risiko komplikasi tromboemboli pasien COVID-19. *Sepsis-induced coagulopathy* (SIC) diketahui merupakan fase awal *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC), yang ditandai dengan peningkatan D-dimer, pemanjangan *prothrombin time*, trombosit rendah, tetapi tidak terdapat hipofibrinogenemia. Hal ini akibat adanya respons inflamasi sistemik disebabkan respons imun terhadap virus, yang menyebabkan disfungsi endotel dan trombosis mikrosirkulasi. Selain itu, terdapat oversupresi fibrinolisis akibat peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1*, sehingga meningkatkan risiko trombosis. Trombosis arterial dan vena diketahui meningkat pada pasien COVID-19.³³

2. Disfungsi Endotel

Adanya disfungsi endotel dapat menyebabkan pembentukan trombosis arteri dan vena. Pada vaskular normal, endotel memiliki pro- dan anti-trombotik dalam jumlah seimbang untuk menghindari perdarahan atau pembentukan trombus. Salah satu mekanisme disfungsi endotel pada pasien COVID-19 adalah deplesi ACE2 reseptor di sel endotel vaskular.³²

Renin diproduksi oleh sel juxtaglomerular renal, mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin 1. ACE1 mengubah angiotensin 1 menjadi angiotensin 2. Angiotensin 2 berperan sebagai vasopressor, proinflamasi, dan efek prokoagulan. ACE2 mempunyai efek yang berlawanan dengan ACE1, yaitu mengkonversi angiotensin 2 menjadi angiotensin yang mempunyai efek vasodilator dan anti inflamasi. Virus SARS-CoV-2 menempel pada reseptor ACE2, sehingga terjadi deplesi efek "protektif" endotel, mengganggu keseimbangan antara angiotensin 1 dan angiotensin 2, sehingga terjadi peningkatan efek pro inflamasi dan disfungsi endotel.³³

3. Kardioemboli

Cardiac injury merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi pasien COVID-19 setelah gagal napas. Invasi virus dan efek badai sitokin diduga merupakan penyebab *cardiac injury* pada pasien COVID-19. Disfungsi endotel

pada jantung dan aritmia meningkatkan risiko tromboemboli dan *stroke*.³³

4. Invasi Virus ke SSP

Mekanisme invasi virus ke SSP diduga melalui 2 mekanisme: (1) penyebaran hematogen ke sirkulasi serebral dari diseminasi sistemik, dan (2) transmisi dari epitel olfaktori melalui *cribriform plate* ke bulbus olfaktori. Sirkulasi serebral yang lambat menyebabkan peningkatan interaksi antara virus dan reseptor ACE2 pada sel endotel serebral. Proliferasi virus dapat menyebabkan kerusakan endotel dan virus dapat masuk ke otak. ACE2 juga terdeteksi pada sel neuron dan glia yang dapat menjadi target perlekatan SARS-CoV-2. Akan tetapi, peranan mekanisme ini dalam *stroke* iskemik masih belum jelas.³³

5. Terapi Imunoglobulin

Terapi *Intravenous immunoglobulin* (IVIg) telah digunakan untuk profilaksis dan terapi infeksi virus.³⁴

Akan tetapi, IVIg memiliki beberapa potensi komplikasi. Risiko kejadian tromboemboli IVIg diperkirakan sekitar 0,6-4,5%.³⁵

Kejadian seperti *stroke*, infark miokard, emboli paru, dan *deep vein thrombosis* (DVT) diketahui disebabkan oleh induksi IVIg yang menyebabkan peningkatan viskositas darah, sehingga menjadi faktor risiko pembentukan trombus.³³

Prognosis *Stroke* Iskemik pada Pasien COVID-19

Keluaran *stroke* pada pasien COVID-19 merefleksikan tingkat keparahan penyakit. Jika dibandingkan dengan pasien non-COVID-19, pasien *stroke* dengan COVID-19 memiliki skor NIHSS lebih tinggi, sehingga diprediksi memiliki prognosis lebih buruk.³¹

Makin tinggi skor NIHSS, akan makin buruk keluaran penyakit.

STROKE HEMORAGIK

Stroke hemoragik atau dikenal juga sebagai perdarahan intraserebral spontan merupakan salah satu jenis *stroke* akibat pecahnya pembuluh darah intraserebral. Kondisi ini menimbulkan gejala neurologis secara tiba-tiba dan sering diikuti gejala desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (TIK).³⁶

Berdasarkan *Global Burden of Disease* (GBD) pada tahun 2010, terdapat 5,3 juta kasus *stroke* hemoragik, 80% di antaranya di negara dengan tingkat ekonomi menengah ke bawah.³⁷

Pada *systematic review* studi epidemiologi, didapatkan *incidence rate stroke* hemoragik per 100.000 juta jiwa per tahun sebesar 51,8 di Asia, 24,2 pada ras kulit putih, 22,9 pada ras kulit hitam, dan 19,6 pada ras Hispanik.³⁸

Berdasarkan data *American Heart Association* (AHA) / *American Stroke Association* (ASA), tahun 2009, angka kematian *stroke* hemoragik mencapai 49,2%, hampir dua kali lipat *stroke* iskemik (25,9%).³⁹

Terkait COVID-19, kejadian *stroke* hemoragik lebih sedikit dibandingkan *stroke* iskemik. Hingga saat ini, kaitan *stroke* hemoragik dengan COVID-19 masih belum jelas.⁴⁰

Sharifi, *et al*, melaporkan kasus pria berusia 79 tahun dengan demam dan batuk yang mengalami penurunan kesadaran akut 3 hari kemudian. Hasil *swab* orofaring positif COVID-19. Tekanan darah 140/65 mmHg saat masuk rumah sakit; tidak ada riwayat hipertensi ataupun penggunaan obat antikoagulan. Pada *CT scan*, didapatkan perdarahan masif intraserebral, disertai perdarahan intraventrikular dan perdarahan subarakhnoid.⁴¹

Beberapa studi lain juga melaporkan kasus *stroke hemoragik* pada pasien COVID-19. Poyiadji, *et al*, melaporkan seorang wanita berusia sekitar 50 tahun yang terdiagnosis COVID-19 *associated acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy* (ANE). MRI pasien tersebut menunjukkan adanya lesi hemoragik *rim enhancing* pada thalamus bilateral, lobus medial, temporal, dan subinsular.¹²

Sebuah studi *systematic review* dan meta-analisis menunjukkan bahwa insidens *stroke* hemoragik pada pasien COVID-19 sekitar 0,46%. Pada pasien COVID-19 dengan *stroke* hemoragik, pasien masuk rumah sakit lebih sering akibat gejala respirasi dibandingkan akibat gejala neurologis. Mortalitas pasien COVID-19 dengan *stroke* hemoragik sebesar 44,72%. Oleh karena itu, walaupun insidens *stroke* pada COVID-19 rendah, tingkat mortalitasnya memerlukan perhatian lebih.⁴²



Patofisiologi *Stroke Hemoragik* pada COVID-19

ACE2 diketahui merupakan enzim pada sistem renin-angiotensin (RAS) yang berfungsi meregulasi tekanan darah, cairan, dan keseimbangan elektrolit. Penurunan regulasi ACE2 pada COVID-19 menyebabkan kerusakan fungsi endotel dan berkontribusi terhadap disregulasi tekanan darah, meningkatkan risiko kejadian *stroke* hemoragik.⁴⁰

Pada pasien dengan riwayat hipertensi, ekspresi ACE2 lebih sedikit, dan jika terinfeksi SARS-CoV-2 dan menempel pada reseptor ACE2, kemampuan ACE2 untuk meregulasi atau menurunkan tekanan darah sangat berkurang, sehingga meningkatkan risiko *stroke* hemoragik. Pada pasien COVID-19, adanya badai sitokin dan peningkatan tekanan darah dapat meningkatkan risiko *stroke* hemoragik, walaupun hubungan langsung *stroke* hemoragik dengan COVID-19 masih belum diketahui pasti.⁴⁰

MENINGOENSEFALITIS

Meningitis merupakan inflamasi lapisan meninges, umumnya berhubungan dengan hitung jenis sel abnormal pada cairan serebrospinal. Meningitis aseptik didefinisikan sebagai tidak adanya bakteri yang tumbuh dan secara umum disebabkan oleh infeksi virus. Meningitis virus merupakan jenis meningitis yang banyak ditemui di berbagai negara.⁴³

Ensefalitis merupakan inflamasi parenkim otak dan berhubungan dengan temuan klinis disfungsi otak. Ensefalitis dapat disebabkan oleh faktor non-infeksi ataupun infeksi. Pada umumnya, ensefalitis disebabkan oleh *Herpes simplex virus* tipe 1 (HSV-1), *Varicella-zoster virus* (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), *mumps*, *measles*, dan enterovirus. Ensefalitis non-viral dapat disebabkan oleh tuberkulosis, *rickettsia*, dan *trypanosomiasis*.⁴⁴

Virus dapat menjangkau meninges dengan melalui beberapa cara, seperti penyebaran melalui darah, penyebaran retrograd dari ujung saraf, reaktivasi virus fase dorman pada sistem saraf. Saat virus sampai ke sistem saraf pusat dan menyebar ke ruang subarakhnoid, menyebabkan respons inflamasi dan menyebabkan meningitis. Ensefalitis dapat timbul apabila terdapat inflamasi parenkim dan berhubungan dengan prognosis yang

lebih buruk.⁴⁵

Insidens Meningoensefalitis pada Pasien COVID-19

Berdasarkan *systematic review* oleh Mondal, *et al*, analisis demografik parameter rata-rata usia pasien COVID-19 dengan meningoensefalitis, yaitu $50,8 \pm 19,09$ tahun. Laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Sebagian besar pasien memiliki komorbid diabetes melitus dan hipertensi. Dari semua gejala, demam merupakan gejala yang paling sering, diikuti batuk.⁴⁵

Sebuah studi retrospektif oleh Abildua, *et al*, yang melibatkan 232 pasien COVID-19 positif, mendapatkan bahwa pada 21,9% pasien terdapat komplikasi ensefalitis. Lebih dari sepertiga pasien datang dengan keluhan *confusion*. Rata-rata *onset* dari awal infeksi COVID-19 hingga muncul gejala neurologis sekitar 8 hari.⁴⁶

Coronavirus telah terdeteksi pada serebrum dan cairan serebrospinal pasien dengan kejang, ensefalitis, dan ensefalomyelitis.⁴⁷

Beberapa gejala neurologis telah dilaporkan pada meningoensefalitis akibat infeksi SARS-CoV-2. Disorientasi atau *confusion* terhadap waktu dan tempat atau gangguan status mental merupakan gejala yang paling sering dilaporkan. Oleh karena itu, dapat diasumsikan pada tempat/lokasi dengan insidens COVID-19 tinggi, *confusion* atau disorientasi dapat menjadi penanda perlunya deteksi SARS-CoV-2.⁴⁵

Lu, *et al*, melaporkan kasus pasien meningoensefalitis setelah terdiagnosis COVID-19. Pasien tiba-tiba mengalami penurunan kesadaran, kaku kuduk, dan gangguan motorik ekstremitas bawah. Analisis CSF menunjukkan infeksi SSP dengan peningkatan leukosit, tetapi *screening* patogen pada CSF (bakteri, viral, jamur) termasuk SARS-CoV-2, negatif.⁴⁸

Patogenesis Meningoensefalitis pada COVID-19

Diseminasi COVID-19 pada sirkulasi sistemik atau sekitar *cribriform plate* dari os. ethmoidalis pada fase awal atau akhir infeksi dapat menyebabkan keterlibatan serebral pada pasien COVID-19. Aliran darah mikrosirkulasi yang lambat dapat menjadi salah satu faktor

yang dapat memfasilitasi interaksi protein *spike* SARS-CoV-2 dengan ACE2 yang diekspresikan pada endotel kapiler. Penempelan virus ke endotel kapiler menyebabkan kerusakan dinding endotel dan membuka akses virus ke otak. Interaksi virus ACE2 reseptor yang diekspresikan di neuron dapat menyebabkan kerusakan saraf.⁴⁹

ACUTE TRANSVERSE MYELITIS (ATM)

Acute transverse myelitis (ATM) merupakan kondisi inflamasi akut pada medula spinalis. Inflamasi menyebabkan demielinasi dan kerusakan neuron. ATM memiliki insidens 1 sampai 4 kasus baru per 1.000.000 penduduk per tahun, dapat mengenai semua usia dengan puncak pada dekade 2 hingga 4. Tidak terdapat perbedaan antara laki-laki dan perempuan.²⁴

Insidens *Transverse Myelitis* pada COVID-19

Roman, *et al*, melaporkan 43 kasus *transverse myelitis* akut pada pasien COVID-19. Seluruh pasien mengalami gejala paralisis akut, gangguan sensorik, dan defisit sfingter akibat lesi medula spinalis. Sebanyak 68% pasien mengalami masa laten dari 10 hari hingga 6 minggu, menandakan komplikasi post infeksi akibat respons imun *host* terhadap virus COVID-19.⁵⁰

Chow, *et al*, melaporkan kasus *transverse myelitis* pada pasien COVID-19 berusia 60 tahun dengan kelemahan kedua tungkai, retensi urin, dan konstipasi. Pemeriksaan fisik menunjukkan kelemahan global, peningkatan tonus, hiperefleks, dan parastesia ekstremitas bawah. Virus SARS-CoV-2 RNA tidak terdeteksi pada cairan serebrospinal, menandakan bahwa gejala neurologis pada kasus ini akibat proses inflamasi, bukan akibat invasi langsung virus ke dalam SSP.²⁴

Sebuah *systematic review* mendeskripsikan 20 pasien COVID-19 yang mengalami komplikasi mielitis akut. Median usia 56 tahun, 60% kasus laki-laki. Dari 18 pasien, didapatkan hipertensi pada 7 pasien, diabetes pada 4 pasien, obesitas pada 2 pasien, hiperlipidemia pada 2 pasien, dan hipotiroid pada 2 pasien. Sebagian besar pasien datang ke rumah sakit dengan keluhan klasik, yaitu kelemahan ekstremitas, defisit sensorik, dan disfungsi kandung kemih atau usus.⁵¹



Patofisiologi *Transverse Myelitis* pada COVID-19

Menurut Paterson, *et al*, mekanisme COVID-19 yang menyebabkan ATM, yaitu kerusakan virus langsung terhadap sistem saraf dan atau hiperinflamasi sekunder pada *host*. SARS-CoV-2 mengaktifasi sintesis IL1, menyebabkan aktivasi respons inflamasi. Selain itu, IL6 sebagai mediator inflamasi juga meningkat pada pasien COVID-19 dan dapat menginduksi respons imun SSP. Terjadi disregulasi IFN-1 pada COVID-19 dan dapat mempengaruhi sistem imun *innate* dan didapat. Pada pasien COVID-19 juga terjadi peningkatan *level* IL-2, IL-8, IL-17, *granulocyte colony-stimulating factor*, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, *interferon gamma-induced protein 1-*, dan *monocyte chemoattractant protein 1*. Pengeluaran IFN dapat menyebabkan inflamasi dan supresi sistem imun. Faktor-faktor imun dapat menyebabkan sindrom badai sitokin yang menyebabkan koagulopati dan trombosis.⁵⁰

Blackburn dan Wang, mengusulkan mekanisme kelainan neurologis postinfeksi, yaitu *molecular mimicry*, *epitope spreading*, *bystander activation*, dan aktivasi sel B poliklonal. *Molecular mimicry* terjadi karena adanya mikroorganisme dengan epitom yang mirip dengan struktur antigen *host*, sehingga limfosit yang teraktivasi oleh infeksi dapat mengalami *cross-reaction* dengan antigen tubuh. Pada *epitope spreading*, respons inisial spesifik terhadap antigen tertentu meluas ke epitom lain. Selain itu, saat terjadi aktivasi respons imun terhadap patogen dengan virulensi tinggi, terjadi autoreaktif pada limfosit yang menyebabkan autoimunitas terhadap sel *host*; disebut *bystander activation*. Aktivasi sel B poliklonal dapat muncul pada pasien infeksi virus kronis seperti virus herpes. *Molecular mimicry* dan *bystander activation* menjadi mekanisme yang paling mungkin untuk menjelaskan ATM pada SARS-CoV-2.⁵⁰

ENSEFALOPATI

Ensefalopati merupakan suatu terminologi untuk segala kelainan difus otak yang mengganggu fungsi atau struktur otak. Karakteristik ensefalopati yaitu adanya

gangguan kesadaran mulai dari *confusion*, delirium, hingga koma dalam. Pasien ensefalopati dapat pula mengalami manifestasi klinis seperti kejang, nyeri kepala, atau gejala ekstrapiramidal.³⁶

Ensefalopati dapat oleh berbagai penyebab, di antaranya sepsis, induksi obat, metabolik, atau iskemik. Ensefalopati septik termasuk meningitis, meningoensefalitis, ensefalitis, dapat terjadi karena efek endotoksin dan mediator inflamasi yang menyebabkan disfungsi sawar darah otak.

Insidens Ensefalopati pada COVID-19

Chen, *et al*, menyatakan bahwa kejadian ARDS, sepsis, *acute myocardial injury*, *cardiac failure*, gangguan elektrolit, dan gagal ginjal akut berkontribusi terhadap ensefalopati metabolik pada pasien COVID-19.⁵²

Yin, *et al*, menganalisis 106 pasien dengan penyakit neurologi dan mendapatkan adanya gangguan sensorium pada 16% kasus. Gangguan sensorium lebih banyak ditemukan pada kasus berat dan kritis dibandingkan pada kasus ringan sedang.⁵³

Sebuah studi retrospektif dari Wuhan, Cina, menyatakan bahwa pasien dengan gejala SSP memiliki limfopenia, trombositopenia, peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN). Kelainan pada foto toraks juga ditemukan pada pasien dengan gejala SSP.⁹

Pada sebuah studi yang melibatkan 1150 pasien COVID-19 di New York, sebagian besar memiliki penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas. Sebagian besar pasien memiliki gangguan status mental saat masuk rumah sakit, yang menunjukkan adanya ensefalopati. Delirium ditemukan pada 69% pasien.³¹

Arun Shah, *et al*, melaporkan studi ensefalopati pada pasien COVID-19. Dari 12.601 pasien, 8,7% pasien mengalami ensefalopati akut. Pasien yang mengalami ensefalopati akut memiliki usia lebih tua dan memiliki penyakit komorbid seperti obesitas, hipertensi, diabetes, penyakit jantung, penyakit paru obstruktif kronik,

gagal ginjal kronik, dan penyakit hepar. Pasien ensefalopati akut memiliki kebutuhan perawatan intensif, intubasi, dan mortalitas lebih tinggi.⁵⁴

Anand, *et al*, melakukan studi pada 921 pasien COVID-19; didapatkan 74 pasien mengalami komplikasi neurologi, yang terbanyak adalah ensefalopati. Sebanyak 26 pasien (35%) mengalami *multifactorial* atau *toxic-metabolicencephalopathy*, diikuti *stroke* iskemik (19%) dan *movement disorder* (9%).⁵⁵

Patofisiologi Ensefalopati pada COVID-19

Penyebab ensefalopati pada pasien COVID-19 multifaktorial, termasuk inflamasi dan penyakit sistemik, koagulopati, invasi virus ke SSP, endotelitis, dan autoimun post infeksi. Pada pasien COVID-19 dengan gejala berat, fungsi organ menjadi terganggu. Pasien ini biasanya mengalami kegagalan organ multipel yang ditandai dengan gagal sirkulasi, sepsis, syok, gagal ginjal, gagal hati, koagulopati, dan gagal napas. Respons inflamasi yang intens dapat memicu terjadinya badai sitokin. Adanya hipoksia akibat gagal napas, dan gangguan metabolik akibat gagal organ menyebabkan disfungsi otak difus karena adanya hipoperfusi ke otak atau akumulasi zat neurotoksik pada otak. Selain itu, SARS-CoV-2 juga memiliki komponen neurotropik yang dapat masuk ke otak dan menempel pada reseptor ACE2 sebagai jalur masuk.⁵⁶

SIMPULAN

COVID-19 bukan hanya merupakan penyakit sistem respirasi saja, tetapi juga berhubungan dengan berbagai komplikasi lain termasuk komplikasi sistem saraf pusat, di antaranya penyakit serebrovaskular akut (*stroke* iskemik dan *stroke* hemoragik), meningoensefalitis, myelitis transversa, dan ensefalopati. Komplikasi sistem saraf pusat pada pasien COVID-19 memerlukan perhatian khusus karena memiliki prognosis lebih buruk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91(1):157–60.
2. Indonesia COVID: 2,780,803 Cases and 71,397 Deaths - Worldometer [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/indonesia/>



3. COVID live update: 190,020,508 cases and 4,086,904 deaths from the coronavirus - Worldometer [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, Köse Ş, Esposito I, Ganbarov K, et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med.* 2020;28(2):153–65.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
6. 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.
7. Pleasure SJ, Green AJ, Josephson SA. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: Neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):679–80.
8. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19—A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2112131.
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 Neurol.* 2020;77(6):683–90.
10. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>
11. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020;94:55–8.
12. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features. *Radiology* 2020;296(2):119–20.
13. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019—COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 33(4):e00028-20.
14. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):667–73.
15. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2020;215:108427.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study - ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302117>
17. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>
18. Yokoo P, Fonseca E, Neto R, Ishikawa W, Silva M, Yanata E. COVID-19 myocarditis: A case report COVID-19 myocarditis: A case report [Internet]. [cited 2021 Aug 8]. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/hsVGMZRXLVjh9dYnbvpLJR/?lang=en>
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
20. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247631/>
21. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J, Guang L, Brown JQ, Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473124/>
22. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* :10.2217/fmb-2020–0110.
23. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
24. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep CP.* 2020;13(8):236720.
25. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;12(3):7352.
26. Eskandar EN, Altschul DJ, Ramos R, Cezayirli P, Unda S, Benton J, et al. Neurologic syndromes predict higher in-hospital mortality in COVID-19 | Neurology [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://n.neurology.org/content/96/11/e1527>
27. Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):31–2.
28. Madani Neishaboori A, Moshrefiaraghi D, Mohamed Ali K, Toloui A, Yousefifard M, Hosseini M. Central nervous system complications in COVID-19 patients; A systematic review and meta-analysis based on current evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):62.
29. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: A systematic review. *J Neurol.* 2020;1–19.
30. Spence JD, Freitas GR de, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–8.
31. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10239):1763–70.
32. Modin D, Claggett B, Pedersen CS, Lassen MC, Skaarup KG, Jensen JU, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809>
33. Ojo AS, Balogun SA, Idowu AO. Acute ischemic stroke in COVID-19: Putative mechanisms, clinical characteristics, and management. *Neurol Res Int.* 2020;2020:e7397480.
34. Tzilias V, Manali E, Papiiris S, Bouros D. Intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: A promising tool. *Respiration.* 2020;99(12):1087–9.
35. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology* 2003;60(11):1822–4.
36. Hauser SL, Joseph SA. *Harrison's neurology in clinical medicine.* 4th ed. McGraw Hill. 2016.
37. Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CMM, et al. The global burden of hemorrhagic stroke: A summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart.* 2014;9(1):101–6.
38. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167–76.



39. Mayza A, Safri AY, Rasyid A, Tiksnadi A, Budikayanti A, Imran D, et al. Buku ajar neurologi. Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
40. Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: Incidence, potential pathological mechanism, and management. *Front Neurol.* 2020;11:571996.
41. Razavi AS, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: Causative or coincidental? - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322398/>
42. Frediansyah A, Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: Incidence, risk factors, and pathogenesis-a systematic review and meta-analysis [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Available from: <http://lipi.go.id/publikasi/Hemorrhagic-and-ischemic-stroke-in-patients-with-coronavirus-disease-2019-incidence-risk-factors-and-pathogenesis-a-systematic-review-and-meta-analysis/39951>
43. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545217/>
44. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: A review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):999-57.
45. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *J Neurovirol.* 2020;1-14.
46. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology's COVID-19 Registry. *Neurologia* 2021;36(2):127-34.
47. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-82.
48. Lu P, Peng F, Zhang Y, Zhang L, Li N, Sun L, et al. COVID-19-associated meningoencephalitis: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2021;21(4):1-1.
49. 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 Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-8.
50. Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 20];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.653786/full>
51. Schulte. Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID 19. *Eur J Neurol - Wiley Online Library* [Internet]. [cited 2021 Jul 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14952>
52. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368:1091.
53. Yin R, Yang Z, Wei Y, Li Y, Chen H, Liu Z, et al. Clinical characteristics of 106 patients with neurological diseases and co-morbid coronavirus disease 2019: A retrospective study. *medRxiv.* 2020;2020.04.29.20085415.
54. Shah VA, Nalleballe K, Zaghloleh ME, Onteddu S. Acute encephalopathy is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Brain Behav Immun - Health.* 2020;8:100136.
55. Anand P, Zhou L, Bhadelia N, Hamer DH, Greer DM, Cervantes-Arslanian AM. Neurologic findings among inpatients with COVID-19 at a safety-net US Hospital. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(2):83-91.
56. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol.* 2021;93(1):206-22.