

Gangguan Neurologis Pasca-COVID-19

Patricia Michelle Lukito, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

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

ABSTRAK

Gangguan neurologis pasca-COVID-19 atau juga dikenal sebagai *post-covid neurology syndrome* (PCNS) merupakan sebuah kesatuan dari *long COVID* mencakup berbagai masalah kesehatan yang dapat berlangsung selama beberapa minggu hingga beberapa bulan bahkan mencapai tahunan. Gangguan neurologis ini dapat bervariasi seperti *post-COVID fatigue syndrome*, gangguan kognitif, anosmia dan ageusia, nyeri kepala, ataupun penyakit seperti *stroke* dan GBS yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanismenya. Hingga saat ini, belum ada pemeriksaan diagnostik yang pasti, sehingga anamnesis dan pemeriksaan fisik harus tepat. Tata laksana lanjutan diberikan sesuai dengan keluhan.

Kata Kunci: COVID-19, gangguan neurologis pasca-COVID-19, *long COVID*.

ABSTRACT

Post-COVID-19 neurological disorders, also known as post-covid neurology syndrome (PCNS), are an integral part of long COVID and include various health problems that can last for several weeks, several months, or even years. These neurological disorders can vary, such as post-COVID fatigue syndrome, cognitive impairment, anosmia and ageusia, headaches, or diseases such as stroke and GBS, which still require further research on the mechanisms. Until now, there has been no definitive diagnostic examination, so the history and physical examination must be precise. Further management is given according to the complaint. **Patricia Michelle Lukito, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Post-COVID-19 Neurological Disorders.**

Keywords: COVID-19, post-COVID-19 neurological disorders, long COVID.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

LATAR BELAKANG

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit sistem pernapasan menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020.¹ Sampai dengan tanggal 10 Juli 2022, kasus COVID-19 yang terkonfirmasi positif oleh WHO sebanyak 551.226.298 kasus dengan angka kematian sebesar 6.345.595 di dunia. Jumlah kasus per 10 Juli 2022 di Indonesia, dilaporkan sebanyak 6.106.024 kasus dengan angka kematian 156.781 kasus.² Manifestasi umum COVID-19 adalah gangguan pada sistem respirasi yang meliputi demam, batuk kering, *fatigue*, mialgia, dan dispnea.³

Saat ini mulai dipelajari efek jangka panjang COVID-19 yang dapat menyebabkan berbagai penyakit dan gangguan pada tubuh manusia, antara lain gangguan neurologis pasca-COVID-19. Gangguan neurologis pasca-COVID-19 atau juga dikenal sebagai *post-covid*

neurology syndrome (PCNS) merupakan sebuah kesatuan dari *long COVID* mencakup berbagai masalah kesehatan yang dapat berlangsung selama beberapa minggu hingga beberapa bulan bahkan mencapai tahunan. Gangguan neurologis ini dapat bervariasi dari gangguan saraf pusat, saraf tepi, kognitif, neuromuskular, hingga komplikasi neuroinvasif.

GANGGUAN NEUROLOGIS PASCA-COVID-19 PENGERTIAN

WHO mendefinisikan gangguan neurologis pasca-COVID-19 atau juga dikenal sebagai *post-covid neurology syndrome* (PCNS) sebagai kumpulan gangguan neurologis pada individu dengan riwayat *probable* atau konfirmasi positif COVID-19, muncul setelah orang dinyatakan sembuh infeksi COVID-19 (PCR negatif), biasanya 3 bulan sejak awal COVID-19, dengan gejala yang berlangsung setidaknya 2 bulan dan tidak dapat dijelaskan dengan diagnosis alternatif.⁴ National Institute

for Healthcare Excellence (NICE) menyatakan bahwa gangguan neurologis yang dialami pasien yang telah sembuh dari COVID-19 dapat berupa gejala baru atau gejala yang sudah ada sejak awal terinfeksi COVID-19, namun bersifat persisten >12 minggu dan tidak kunjung menghilang walaupun sudah menunjukkan hasil PCR COVID-19 negatif.⁵ Gangguan neurologis ini mengindikasikan adanya defisit atau kerusakan sistem saraf yang dapat memengaruhi aktivitas sehari-hari.⁶

Gangguan neurologis pasca-COVID-19 mulai diidentifikasi setidaknya 4 minggu hingga 3 bulan sejak orang dinyatakan positif COVID-19. Semua orang yang telah terinfeksi COVID-19, dapat mengalami gangguan neurologis pasca-COVID-19, tidak tergantung keparahan ataupun durasi infeksi COVID-19.⁵

EPIDEMIOLOGI

Gangguan neurologis pasca-COVID-19

Alamat Korespondensi email: patriciamichelle20@gmail.com



merupakan bagian dari kejadian *long COVID* yang sudah mulai terdeteksi dan diteliti sejak pertengahan tahun 2020. WHO menyatakan pada bulan September 2020 bahwa berdasarkan hasil survei, 35% pasien yang sudah dinyatakan negatif COVID-19 mengalami perpanjangan gejala COVID-19 dan tidak kembali ke kondisi fisik optimalnya.⁷ Survei Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) pada 463 pasien pasca-infeksi COVID-19 menunjukkan 63,5% pasien mengalami gejala *long COVID* yang dapat bermanifestasi pada sistem tubuh lain.⁷ Gangguan neurologis pasca-terinfeksi COVID-19 terjadi pada 36% total kasus infeksi akut COVID-19, 25% di antaranya memiliki keterlibatan langsung dengan sistem saraf pusat.⁸

FAKTOR RISIKO

Penelitian Mao, *et al*, mendapatkan bahwa manifestasi klinis gangguan neurologis pasca-COVID-19 lebih sering ditemukan pada pasien infeksi COVID-19 berat daripada yang terinfeksi ringan, dengan perbandingan persentase 45,5% dan 30,2%.⁶ Risiko gangguan neurologis pasca-COVID-19 dapat meningkat jika selama infeksi akut COVID-19, pasien perlu dirawat di rumah sakit dan ditemukan >5 gejala, terutama kelelahan, nyeri kepala, dispnea, suara serak, dan mialgia. Jenis kelamin perempuan dan etnis kulit putih lebih berisiko

mengalami *long COVID* beserta gangguan neurologis pasca-COVID-19.⁹ Faktor usia >50 tahun dan >2 penyakit komorbid, juga meningkatkan risiko terjadinya gangguan neurologis pasca-COVID-19.^{10,11}

PATOFISIOLOGI

Agen infeksius COVID-19, SARS-CoV-2, memiliki afinitas tinggi terhadap *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang terdapat pada beberapa organ tubuh manusia, termasuk sistem saraf dan otot tubuh.

Terdapat 2 mekanisme penyebaran SARS-CoV-2 ke otak, sehingga dapat menyebabkan gangguan defisit neurologis:

1. Penyebaran Secara Hematogen
Virus SARS-CoV-2 memiliki *spike protein surface* yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor ACE2. SARS-CoV-2 dapat menyebar ke sirkulasi serebral; perlambatan aliran darah mikrosirkulasi memungkinkan interaksi antara reseptor ACE2 dan *spike protein* SARS-CoV-2 yang diekspresikan pada endotel kapiler. Virus yang berkembang dalam endotel dapat merusak dinding endotel dan menembus sawar darah otak, sehingga dapat memfasilitasi masuknya virus ke dalam otak.^{12,13} Neuroinvasi ini akan dilanjutkan dengan neuroinflamasi dan dapat

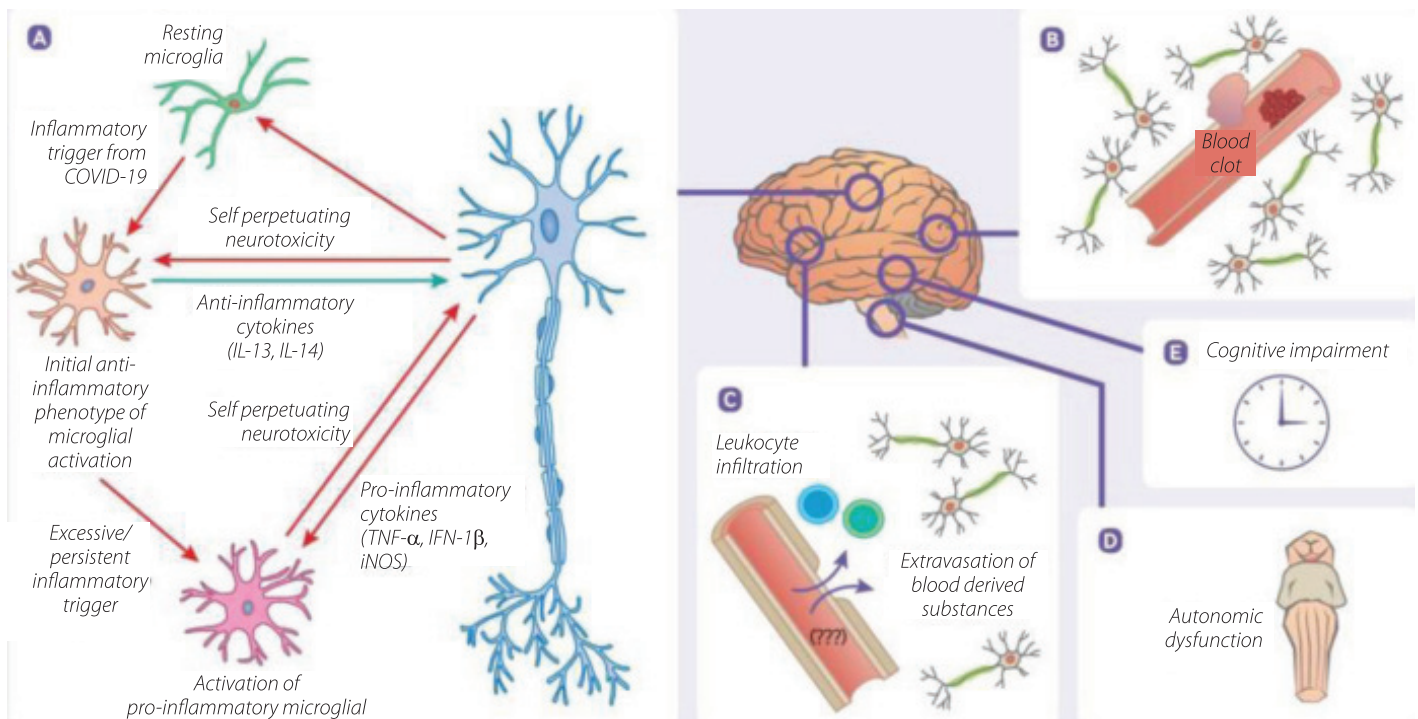
memunculkan gejala-gejala neurologis.

2. Penyebaran Melalui Lamina Kribriformis dan Bulbus Olfaktorius

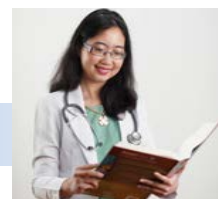
Penyebaran SARS-CoV-2 juga dapat terjadi melalui jalur non-ACE2; virus dapat menyebar langsung melalui rute trans-sinaptik bulbus olfaktorius.⁵ Infeksi terjadi melalui nervus olfaktorius secara retrograd melalui lamina kribriformis dan masuk ke bulbus olfaktorius. Penyebaran virus lewat nasal ini menyebabkan anosmia atau hiposmia.¹⁴

Setelah invasi pada susunan saraf pusat (SSP), SARS-CoV-2 akan mencetuskan neuroinflamasi masif dan badai sitokin, sehingga sangat mungkin terjadi inflamasi dan cedera SSP. Neuroinflamasi dapat ditandai dengan aktivasi dari mikroglia. Kerusakan paru akibat virus SARS-CoV-2 dapat menyebabkan gangguan proses ventilasi yang berujung pada kondisi hipoksia. Hipoksia yang terjadi di SSP dapat menyebabkan efek domino. Proses metabolisme anaerob akan tercetus dan terjadi akumulasi asam laktat yang akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak, edema interstisial dan sel otak, obstruksi aliran darah serebral, dan nyeri kepala karena iskemia dan kongesti.¹⁵

Reseptor ACE2 diekspresikan di area



Gambar 1. Neuroinflamasi pada sistem saraf pusat.¹⁶



medula ventrolateral dan nukleus traktus solitarius. Lokasi ini memiliki fungsi penting dalam regulasi sistem kardiovaskular dan respirasi. Invasi SARS-CoV-2 ke area ini dapat memperberat atau menyebabkan secara langsung gagal napas. Kombinasi proses neuroinflamasi dan hipoksia berat menyebabkan kerusakan hipokampus dan area kortikal yang berperan dalam fungsi neuropsikiatri dan kognitif.

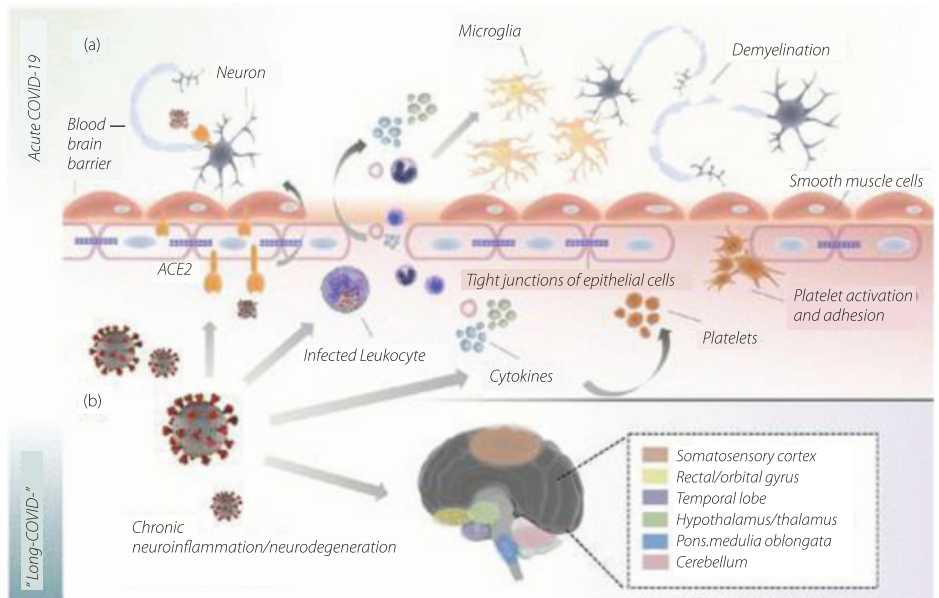
Di dalam sistem saraf pusat, respons imun jangka panjang dapat mengaktifkan sel glial yang secara kronis akan merusak neuron. Keadaan hiperinflamasi dan hiperkoagulasi dapat meningkatkan risiko kejadian trombolitik. Disregulasi dan kerusakan sawar darah otak akan membuka jalan bagi substansi turunan darah dan leukosit untuk masuk ke parenkim otak dan menyebabkan peradangan kronis yang akan berperan dalam disfungsi otonom dan menyebabkan gangguan kognitif. Monroy, *et al*, menyatakan bahwa pada pasien yang sudah sembuh/pasca-terinfeksi COVID-19, SARS-CoV-2 tetap laten di sistem saraf pusat untuk waktu yang lama dan dapat mengalami reaktivasi, sehingga memicu gangguan neurologis.¹⁷

Secara singkat, proses perjalanan infeksi akut COVID-19 dimulai dari masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam SSP bisa difasilitasi dengan jalur trans-sinaptik non-ACE2 atau interaksi langsung dengan ACE2 yang terletak di beragam jenis dan permukaan sel, termasuk neuron, sel endotel, sel otot rangka, dan sel otot polos pembuluh darah otak. Badai sitokin yang diinduksi SARS-CoV-2 dapat mengganggu lapisan endotel sawar darah otak, menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan memungkinkan transmigrasi leukosit yang terinfeksi virus ke dalam SSP. Selain itu, pelepasan sitokin dapat memicu aktivasi dan adhesi trombosit, yang menyebabkan kerusakan endotel lebih lanjut dan dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotik pada COVID-19 akut. Setelah sitokin dan leukosit melewati sawar darah otak, mereka akan mengaktifkan sel mikroglia yang pada gilirannya memicu kaskade apoptosis dan demielinisasi.

Pada *long COVID*, proses inflamasi kronis dan degeneratif sekunder dianggap masih berlangsung dalam menyebarkan gejala

siswa 'jangka panjang' neurologis. Di area otak yang 'kaya ACE2', termasuk area korteks somatosensori, girus rektal/orbital, lobus temporal, hipotalamus/talamus, batang otak, dan serebelum, studi PET otak 18F-FDG

komplikasi neurologis.²⁰ Gangguan neurologis pasca-COVID-19 juga mencakup gejala yang terkait dengan sisa peradangan, kerusakan organ, dan dampak dari kondisi kesehatan sebelumnya.²¹



Gambar 2. Patofisiologi infeksi akut COVID-19 dengan *long COVID* di SSP.¹⁹

pada pasien '*long COVID*' menunjukkan hipometabolisme. Metabolisme glukosa yang berkurang adalah akibat proses stres oksidatif, disfungsi mitokondria, atau gangguan autoregulasi serebral yang merupakan sekunder dari infeksi SARS-CoV-2.^{18,19}

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis neurologis saat terinfeksi COVID-19 harus dibedakan dari gangguan neurologis yang muncul pasca-terinfeksi COVID-19; 80% dari manifestasi atau komplikasi neurologis saat terinfeksi COVID-19 berupa kelelahan (58%), nyeri kepala (44%), gangguan atensi (27%), ageusia (23%), anosmia (21%), gangguan memori (16%), tinitus atau gangguan pendengaran (15%), dan pusing (3%).²⁰

Beberapa gejala saat infeksi akut COVID-19 sering tumpang tindih dengan yang dialami pasca-sembuh dari COVID-19. Selain itu, gejala dapat hilang seiring dengan sembuhnya COVID-19, lalu muncul kembali karena SARS-CoV-2 dapat menetap secara laten di sistem saraf pusat untuk waktu yang lama, memperburuk kehilangan neuron, dan mampu memicu serta mengaktifkan kembali

Meta-analisis yang mencakup 10.530 pasien dari 18 studi berbeda, menunjukkan bahwa kelelahan (37%), disfungsi kognitif/kabut otak (32%), masalah memori (28%), dan gangguan perhatian (22%), anosmia dan ageusia (22%), serta sakit kepala (15%) adalah gangguan yang paling umum dari sindrom neurologis pasca-COVID-19, semuanya diidentifikasi pada 1/3 pasien 3 bulan setelah *onset* COVID-19 akut (sudah sembuh dari COVID-19).²¹ Gejala tersebut meningkat frekuensinya dari pertengahan hingga akhir *follow up* selama 6 bulan, yang dapat mengindikasikan bahwa gejala lebih mungkin baru berkembang pasca-infeksi.

Gangguan neurologis yang sering ditemui setelah sembuh dari COVID-19 antara lain:

1. *Post-COVID-19 Fatigue Syndrome*
Gangguan neurologis paling umum pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19 adalah kelelahan (*fatigue*) yang tidak dapat dijelaskan dan terus berlanjut setelah virus tidak lagi aktif. Kelelahan kronis selama >6 bulan dikenal sebagai *post-COVID-19 fatigue syndrome*. *Post-COVID-19 fatigue syndrome* ini sering dibandingkan dan disamakan dengan *myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue*

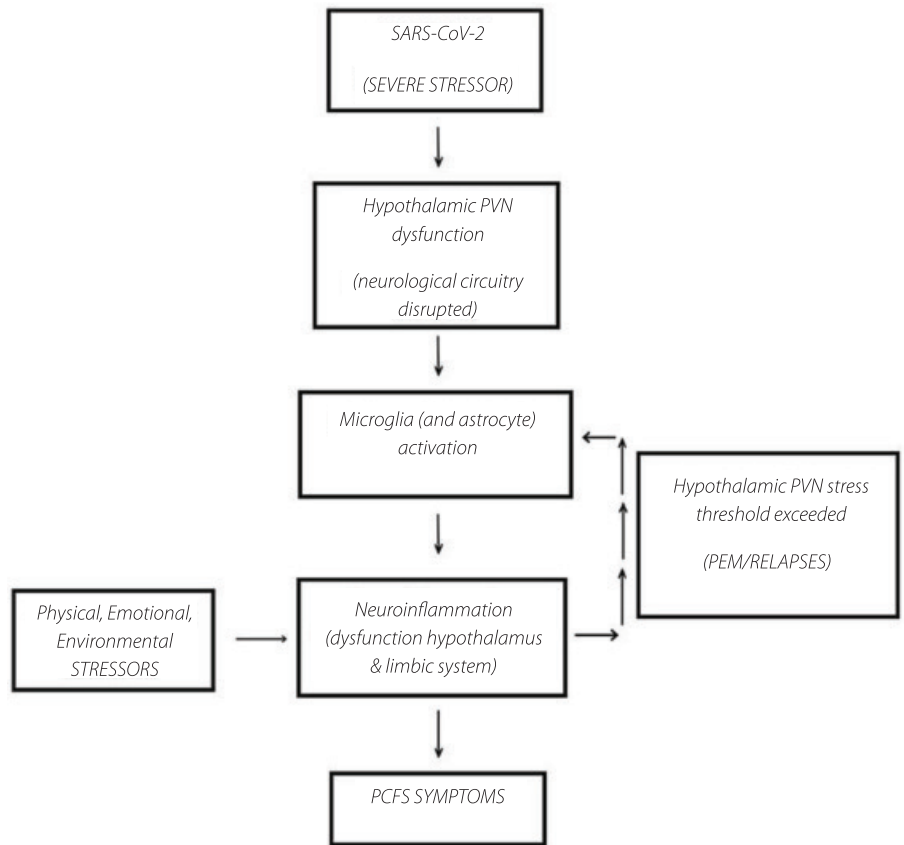


syndrome (ME/CFS). Persamaan kedua gejala kelelahan ini berupa kelelahan disertai nyeri, gangguan psikis, gangguan endokrin, dan gangguan sistem imun yang menetap dengan durasi lama dan menyebabkan penurunan aktivitas pasien.¹⁶ Saat ini, diusulkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat disamakan atau sebagai pemicu/stressor ME/CFS.

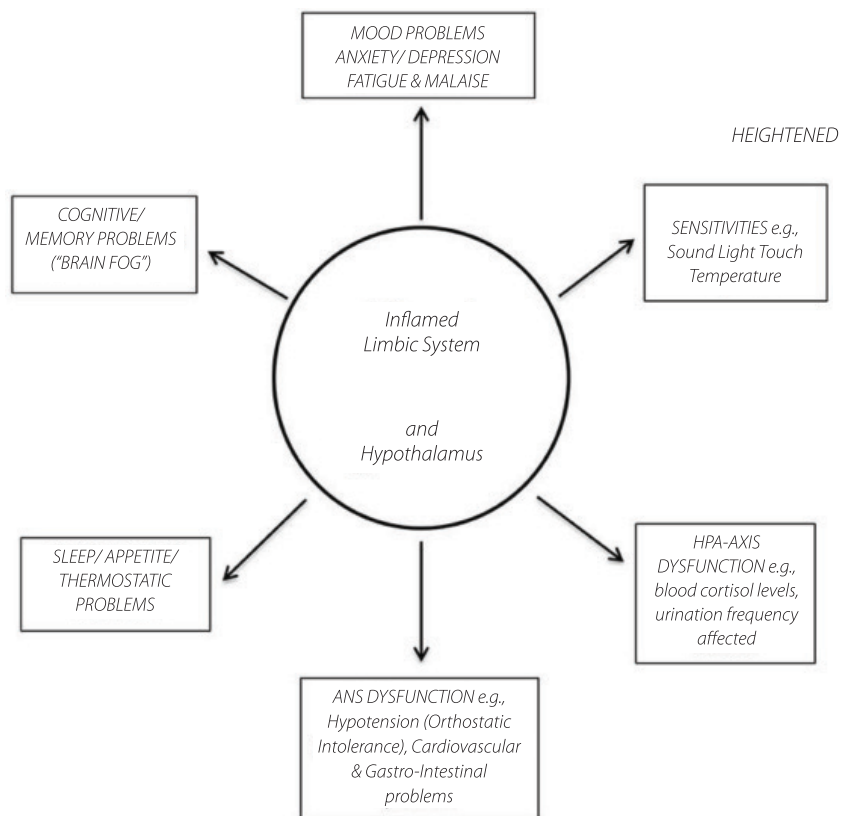
SARS-CoV-2 merupakan sebuah *stressor* yang menarget *paraventricular nuclei* (PVN) hipotalamus. Seperti telah diketahui, PVN hipotalamus adalah susunan kompleks nukleus dan sirkuit neurologis yang berfungsi sebagai integrator stres, penyerap, pemroses, dan perespons berbagai *stressor* yang berperan penting dalam fungsi neuroendokrin dan regulasi otonom.^{23,24} Semua sinyal stres yang masuk akan bertemu di PVN hipotalamus. Akibatnya, PVN hipotalamus akan berubah menjadi mode disfungsional permanen, sedangkan *stressor* lain masih terus menargetkan PVN hipotalamus yang sudah sensitif.²² PVN hipotalamus yang disfungsional sekarang bertindak sebagai pusat peradangan saraf yang memancar keluar melalui aktivasi mikroglia.²² Disfungsi hipotalamus dan sistem limbik menyebabkan berbagai gejala PCFS seperti gangguan *mood*, anxietas, depresi, peningkatan sensitivitas, disfungsi HPA-Axis, disfungsi *autonomic nervous system* (ANS), gangguan tidur, kelelahan, dan malaise, serta gangguan kognitif.²²

2. Gangguan Kognitif

Gangguan kognitif pasca-infeksi COVID-19 adalah kabut otak (*brain fog*), gangguan memori, dan gangguan perhatian.²² Gangguan kognitif merupakan penurunan kemampuan untuk melakukan satu atau lebih keterampilan berpikir seperti perhatian, memori, dan fungsi eksekutif.²⁵ Kabut otak merupakan istilah umum untuk menggambarkan pemikiran yang lambat atau lamban yang dapat terjadi dalam berbagai keadaan.²⁵ Gejala kabut otak dan gangguan kognitif dapat terjadi pada orang yang telah sembuh dari infeksi COVID-19.²⁵ Selama pandemi COVID-19, istilah "kabut otak" atau "*brain fog*" telah digunakan untuk menggambarkan kesulitan berkonsentrasi, masalah memori, dan terkadang kebingungan.^{25,26} Alemanno, *et al*, meneliti fungsi kognitif pasien 1 bulan setelah terinfeksi COVID-19, dengan menggunakan skor *Montreal Cognitive Assessment* (MoCa); hasilnya menunjukkan



Gambar 3. Post-COVID 19 fatigue syndrome (PCFS).²²



Gambar 4. Gejala post-COVID-19 fatigue syndrome.²²

TINJAUAN PUSTAKA

80% pasien menunjukkan indikasi defisit kognitif, terutama memori, fungsi eksekutif, dan bahasa.²⁶

Atrofi *hippocampal* dan kortikal, perubahan hipoksik-iskemik dan penyakit pembuluh darah kecil merupakan proses neuropatologis yang terjadi setelah peradangan dan stres oksidatif selama COVID-19. Konsekuensi dari proses patologis ini dapat bermanifestasi jangka panjang sebagai disfungsi kognitif seperti *brain fog*, masalah memori, dan gangguan perhatian.^{27,28} Peningkatan kadar sitokin dan kemokin saat terinfeksi COVID-19 juga dapat menyebabkan cedera otak melalui aktivasi mikroglial dan dapat bermanifestasi sebagai penurunan fungsi kognitif pasca-COVID-19.^{27,28}

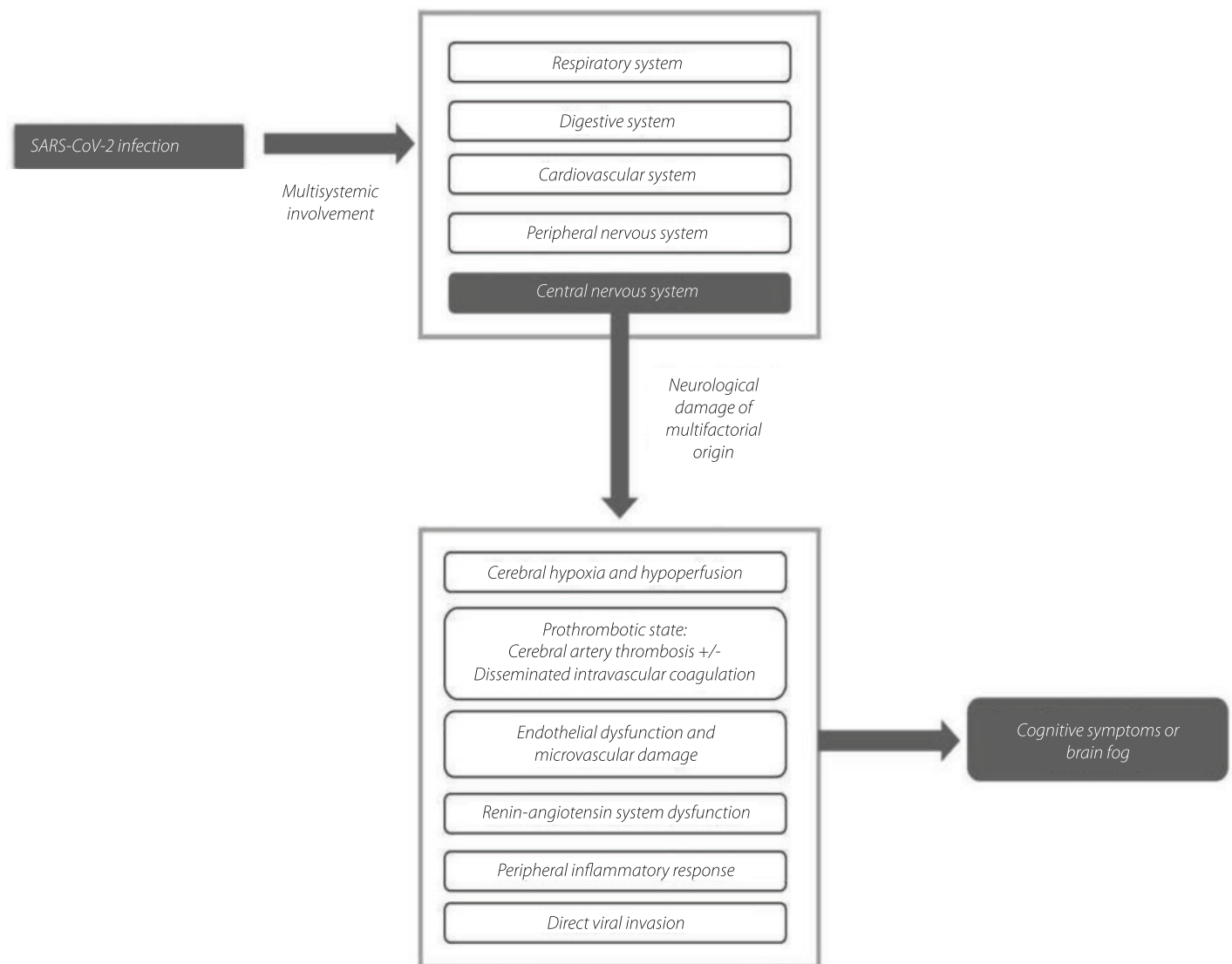
3. Anosmia dan Ageusia

Anosmia adalah ketidakmampuan mendeteksi aroma/bau. Ageusia adalah ketidakmampuan/gangguan rasa kecap/saat mengecap. Kelainan penghidu dan perasa dilaporkan bertahan walaupun sudah pulih dari COVID-19.³⁰

Eksresi non-neuronal reseptor ACE2 memungkinkan masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel pendukung penghiduan, sel punca, dan sel perivaskular. Infeksi lokal ini dapat menyebabkan respons inflamasi yang selanjutnya menurunkan fungsi neuron sensorik olfaktorius. Selain itu, dengan merusak sel pendukung yang bertanggung jawab atas keseimbangan air dan ion, SARS-CoV-2 secara tidak langsung dapat mengurangi sinyal dari neuron sensorik ke otak yang mengakibatkan hilangnya indra penghiduan.³⁰

Reseptor ACE2 juga diekspresikan pada selaput lendir rongga mulut, terutama di lidah, oleh karena itu SARS-CoV-2 memiliki jalur masuk langsung ke jaringan mulut yang dapat mengakibatkan cedera dan disfungsi seluler. SARS-CoV-2 dapat mengikat reseptor asam sialat, menyebabkan peningkatan ambang gustatorik, dan mengakibatkan degradasi partikel *gustatory* sebelum dapat dideteksi. Mekanisme lain disfungsi *gustatory* pada orang yang telah pulih dari COVID-19 berkaitan dengan hubungan fungsional antara rasa dan bau/aroma; persepsi pengecapan berkurang karena disfungsi sensorik penghidu yang mendahului.^{31,32}

Penelitian di Turki oleh Ahmet, *et al*, menunjukkan 135 dari 356 pasien COVID-19 menunjukkan gangguan neurologis pasca-COVID-19 dan memiliki dampak pada ke-12 saraf kranial. Setiap



Gambar 5. Gangguan kognitif akibat infeksi SARS-CoV-2.²⁹



saraf kranial terganggu dengan persentase kejadian paling banyak pada Nervus VII (30,8%), Nervus I (27,2%) dan Nervus IX (25,2%).¹⁹

4. Nyeri kepala

Nyeri kepala setelah sembuh dari COVID-19 dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme. Pada mekanisme **pertama**, inflamasi sistemik dan lokal saat terinfeksi COVID-19 dapat melibatkan mikroglia dan akan memfasilitasi aktivasi pelepasan mediator-mediator inflamasi. Mediator ini dapat bersirkulasi dan mengaktifkan sistem trigeminovaskular di meningen. Pasca-COVID-19, respons inflamasi dapat tetap bertahan dan aktivasi imun terjadi secara konstan, sehingga menyebabkan nyeri kepala.³⁴ Mekanisme **kedua**, nyeri kepala pasca-COVID-19 dapat disebabkan oleh keterlibatan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP). Protein ini dilepaskan

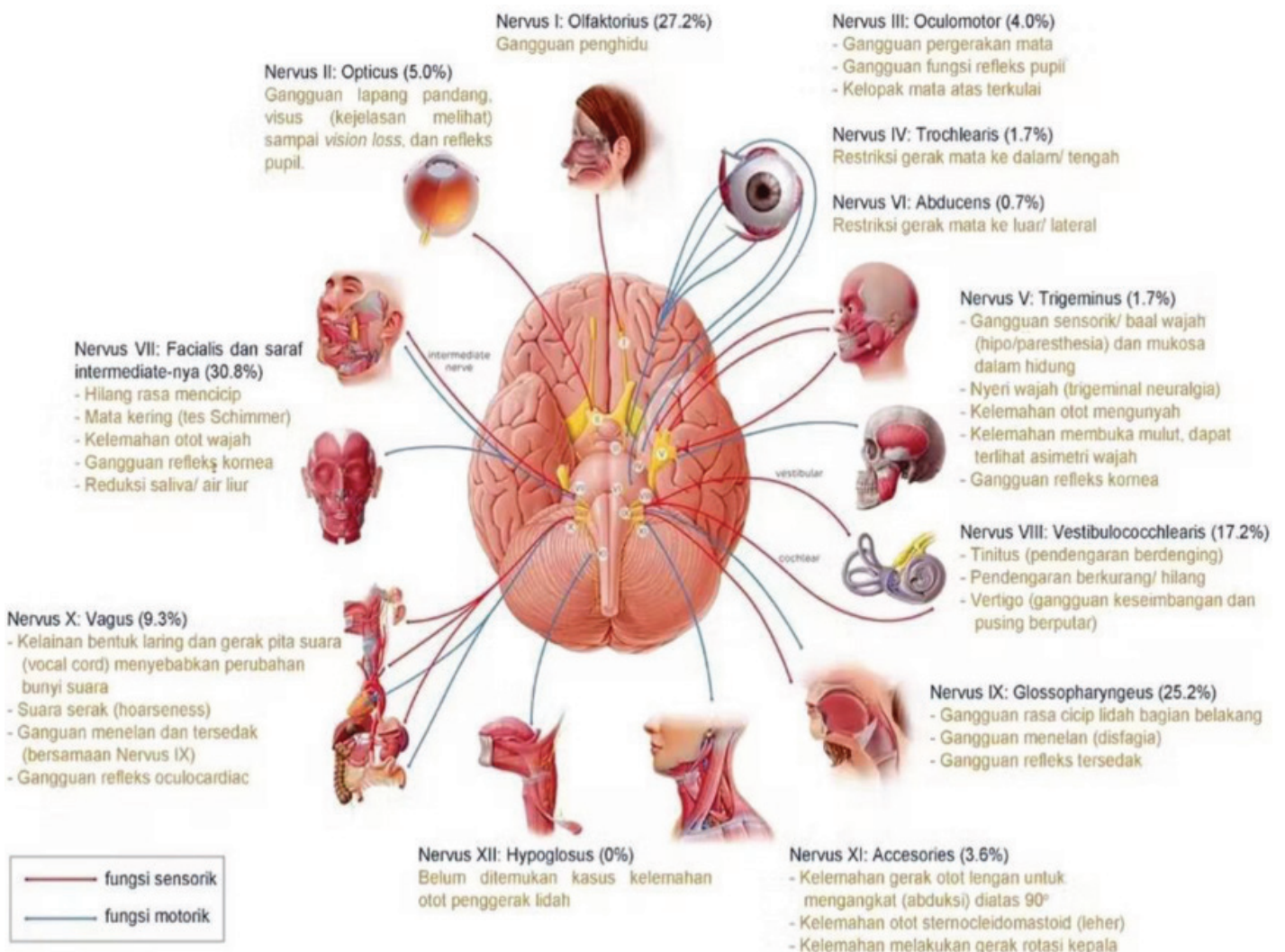
oleh ujung saraf paru selama infeksi virus dan berpartisipasi dalam mengatur respons inflamasi. Peningkatan kadar CGRP yang bersirkulasi didapatkan pada seseorang dengan riwayat infeksi COVID-19, sehingga dapat menyebabkan nyeri kepala.³⁴ Aktivasi berkelanjutan sistem trigeminovaskular selama tahap akut dapat menyebabkan sensitisasi sentral neuron orde kedua yang mungkin memainkan peran dalam persistensi sakit kepala setelah infeksi.³⁴ Selain gejala umum di atas, beberapa penelitian melaporkan gangguan neurologis yang tidak umum, namun sering dikaitkan sebagai gangguan neurologis pasca-COVID-19.

5. Cerebrovascular Disease

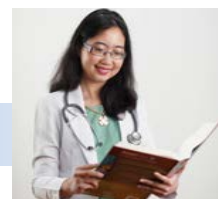
Stroke iskemik merupakan salah satu manifestasi neurologis setelah seseorang sembuh dari COVID-19. SARS-CoV-2 dapat

menyebabkan *stroke* melalui berbagai mekanisme, dengan mengaktifkan kaskade inflamasi, sehingga mencetuskan 'badai sitokin', reaksi pertahanan kekebalan yang berlebihan, sehingga menyerang sel-sel sehat organ lain dan menyebabkan gangguan sistemik.³⁵ Virus SARS-CoV-2 juga dapat mengaktifkan sel glial yang dapat menginvasi dinding pembuluh darah, sehingga memicu koagulopati akibat inflamasi endotel, kerusakan miokardium yang memicu pembentukan bekuan, atau destabilisasi plak atheroma yang sudah ada.³⁶ SARS-CoV-2 dapat memengaruhi permeabilitas sawar darah otak yang akan memungkinkan sitokin perifer dan zat turunan darah lainnya memasuki SSP yang selanjutnya mencetuskan peradangan saraf.³⁶

Mekanisme gangguan serebrovaskular tanpa faktor risiko vaskular sebelumnya diduga



Gambar 6. Keterlibatan saraf kranial sebagai gejala PCNS pada long COVID-19.³³



berasal dari kondisi hiperkoagulasi yang menyebabkan pembentukan trombus dalam pembuluh darah.³⁷ Jalur trombosis bisa menjadi penyebab peningkatan prevalensi *stroke* pasca-COVID-19.

Stroke hemoragik juga dapat terjadi pasca-COVID-19. Virus SARS-CoV-2 akan berikatan dengan ACE2 pembuluh darah serebral dan dapat meningkatkan tekanan intralumen pembuluh darah, sehingga berisiko perdarahan intraserebral.³⁸ Peningkatan tekanan darah akibat ikatan SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 dapat meningkatkan risiko perdarahan intrakranial³⁸

6. Guillain Barre Syndrome (GBS)

Guillain Barré Syndrome merupakan gangguan neurologis saat sistem imun tubuh menyerang sistem saraf tepi. Mekanisme terjadinya GBS dikaitkan dengan infeksi virus SARS-CoV-2, karena dapat menyerang struktur sistem saraf melalui mekanisme *immune mimicry* sebagai bagian dari respons inflamasi dan penyebab disregulasi sistem imun. Antibodi yang dihasilkan sistem kekebalan tubuh pasien terhadap virus "menjadi bingung" dan menyerang lapisan mielin saraf sistem imun, merusak selubung mielin, dan menyebabkan demielinasi, menyebabkan kerusakan saraf.³⁹ Gejala berupa penurunan kekuatan otot ekstremitas, parestesia atau kelumpuhan wajah, hipo/arefleksia, disfagia, oftalmoplegia, ptosis, hingga keterlibatan otot pernapasan.

Hubungan antara kedua penyakit ini masih belum diketahui pasti.³⁹ Hampir semua kasus GBS terjadi selama fase akut infeksi COVID-19, sehingga masih belum bisa dikategorikan sebagai gangguan neurologis pasca-COVID-19.

DIAGNOSIS

Diagnosis gangguan neurologis pasca-COVID-19 sebagai bagian dari *long-COVID* dapat berdasarkan gejala, tanda, atau temuan abnormal yang bertahan setelah resolusi COVID-19 akut dan tidak kembali ke kondisi sebelum terinfeksi.

ANAMNESIS

Anamnesis berfungsi untuk mendengarkan keluhan subjektif pasien yang akan dikonfirmasi melalui pemeriksaan fisik dan penunjang. Anamnesis harus bisa memberikan 3 hal wajib, yaitu durasi dan

perjalanan penyakit, lesi bersifat fokal atau difus, serta kemungkinan komponen sistem saraf yang terkena. Gangguan neurologis pasca-COVID-19 dapat bersifat tidak spesifik dan berupa sekumpulan gejala dari berbagai gangguan neurologis. Diagnosis gangguan neurologis pasca-COVID-19 dapat melalui anamnesis dan perjalanan penyakit.

Pemeriksa wajib menanyakan keluhan gejala multi sistem yang dirasakan, beserta kronologi waktu (durasi dan *onset*), kemunculan (insiden dan frekuensi), intensitas gejala (progresivitas membaik, memburuk, atau acak), dan faktor yang memengaruhi (mengurangi dan memperburuk gejala). Riwayat infeksi akut COVID-19 baik terkonfirmasi maupun suspek harus dipastikan. Keluhan saat infeksi akut dibandingkan dengan keluhan yang dirasakan saat ini. *Onset* dan durasi keluhan pasca-COVID-19 juga dibandingkan dengan awal infeksi akut. Pertanyaan seputar riwayat penyakit komorbid dan riwayat penyakit keluarga sangat penting.

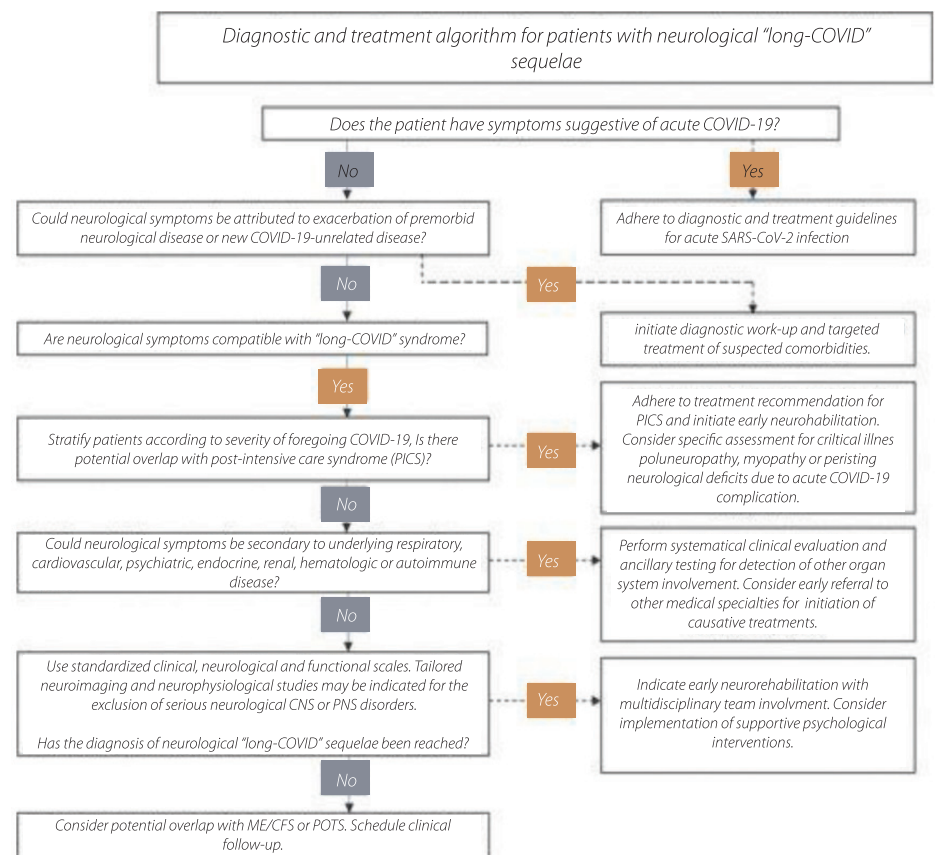
PEMERIKSAAN FISIK

Pemeriksaan fisik dimulai dari pemeriksaan fisik umum hingga spesifik; meliputi status generalis, pemeriksaan umum, dan pemeriksaan neurologis meliputi kesadaran, pemeriksaan nervus kranialis I hingga XII termasuk refleks pupil, pemeriksaan motorik dan sensorik lengkap, pemeriksaan otonom, pemeriksaan keseimbangan dan koordinasi, dan fungsi luhur.

Pasien anosmia akan mengalami defisit neurologis nervus kranial I dan pasien ageusia akan mengalami defisit neurologis nervus kranial VII sensorik dan IX. Pada *stroke*, dapat ditemukan lebih banyak defisit neurologis, seperti pada nervus kranialis VII dan XII, motorik, dan sensorik.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Hingga saat ini, tidak ada pemeriksaan penunjang yang dapat mendiagnosis pasti dan memberikan hasil kondisi *long-COVID* ataupun gangguan neurologis pasca-COVID-19, sehingga evaluasi gangguan neurologi pasca-terinfeksi COVID-19



Gambar 7. Algoritma diagnostik dan terapeutik yang diusulkan untuk pasien dengan gejala neurologis yang kompatibel dengan *long-COVID*.¹⁸



didasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan darah lengkap, tes PCR, *CT scan*, dan MRI otak bisa dilakukan, terutama pada pasien dengan kondisi klinis berat.

TATA LAKSANA

Tata laksana farmakologis ataupun non-farmakologis berdasarkan gejala. Gangguan neurologis diberi tata laksana yang sesuai. Manajemen suportif dan pemantauan gejala bisa dilakukan di perawatan primer.

NICE merekomendasikan manajemen diri dan dukungan penting untuk mengelola kelelahan.⁴⁰ *Cognitive behavioral therapy* (CBT) dan *neuro-rehabilitation* dapat bermanfaat untuk pengobatan kelelahan kronis dan pemulihan gangguan kognitif.⁴¹ Mengelola

gangguan kognitif akan memerlukan pendekatan holistik; pasien harus diberi tahu bahwa kebanyakan akan pulih secara bertahap.¹⁸

PROGNOSIS

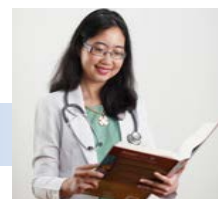
Prognosis gangguan neurologis pasca-COVID-19 bervariasi tergantung keparahan gejala klinis, komorbiditas, serta respons terhadap tata laksana. Lamanya pemulihan gangguan neurologis pasca-COVID-19 tidak terkait dengan tingkat keparahan infeksi awal COVID-19.¹⁸ Masih diperlukan lebih banyak penelitian untuk evaluasi pasien dengan gangguan neurologis pasca-COVID-19 atau *long COVID*.

SIMPULAN

Gangguan neurologis pasca-COVID-19 merupakan hal baru yang menggelisahkan. Gangguan dapat bervariasi seperti *post-COVID fatigue syndrome*, gangguan kognitif, anosmia dan ageusia, nyeri kepala, ataupun penyakit seperti *stroke* dan GBS yang masih memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanismenya. Beberapa faktor dapat meningkatkan risiko seseorang mendapatkan gangguan neurologi pasca-COVID-19, sehingga semua manifestasi neurologis perlu diantisipasi selama perawatan pasien COVID-19. Hingga saat ini, belum ada pemeriksaan diagnostik yang pasti, sehingga anamnesis dan pemeriksaan fisik harus tepat. Tata laksana lanjutan diberikan sesuai dengan keluhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO timeline – COVID 2019 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
2. WHO. WHO coronavirus disease dashboard [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun;55(6):105948. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106137. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106137. PMID: 32201353; PMCID: PMC7156162.
4. WHO. WHO A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus [Internet]. 2021 Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
6. Rodríguez-Hernández YA, Villamizar-Gómez FJ, Mantilla-Pardo JC, Robledo-Arias JS, Rahman S, Lozada-Martinez ID, et al. Post-COVID-19 neurological syndrome: The need to define a cut-off score between the acute and post-COVID-19 phases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Nov;71:102983. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102983.
7. Susanto AD, Isbaniah F, Pratomo IP, Antariksa B, Samoedro E, Taufik M, et al. Clinical picture and quality of life of post-COVID-19 patients in Indonesia. Presented at: 18th Scientific Respiratory Medicine Meeting; 2021 Feb 11; Jakarta, Indonesia. Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, University of Indonesia - Persahabatan Hospital; 2021.
8. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3.
9. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1116. doi: 10.1038/s41591-021-01361-2. PMID: 33692530; PMCID: PMC7611399.
10. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al; PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): A UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1275–87. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):e9. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00540-3. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2024 Jun;12(6):e41. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00142-5. PMID: 34627560; PMCID: PMC8497028.
11. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
14. Mannan Baig A, Wasay M. Covid-19 infection; loss of taste, smell, and neurogenic respiratory failure. *Pak J Neurol Sci*. 2020;15(1):10.
15. Shryane N, Pampaka M, Aparicio-Castro A, Ahmad S, Elliot MJ, Kim J, et al. Length of stay in ICU of Covid-19 patients in England, March - May 2020.



- Int J Popul Data Sci. 2021 Mar 3;5(4):1411. DOI: 10.23889/ijpds.v5i4.1411.
16. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. DOI: 10.1136/bmj.n1944. PMID: 34312178.
 17. Monroy-Gómez J, Torres-Fernández O. Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS-CoV-2? *Biomedica*. 2020 Oct 30;40(Supl.2):173–9. DOI: 10.7705/biomedica.5682.
 18. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 17;13:20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890.
 19. Doblan A, Kaplama ME, Ak S, Basmacı N, Tarini EZ, Goktas SE, et al. Cranial nerve involvement in COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 2021 Sep-Oct;42(5):102999. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.102999.
 20. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: Integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231.
 21. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jimenez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect* 2021; S0163-4453(21)00009-8. DOI:10.1016/j.jinf.2021.01.004.
 22. Mackay A. A paradigm for post-Covid-19 fatigue syndrome analogous to ME/CFS. *Front Neurol*. 2021 Aug 2;12:701419. DOI: 10.3389/fneur.2021.701419.
 23. Olson KL, Marc MS, Grude LA, McManus CJ, Kellermann GH. The hypothalamic pituitary-adrenal axis: The actions of the central nervous system and potential biomarkers. *Anti-aging Therapeut*. 2012;13:91–100.
 24. Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus — A potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets*. 2008 Jun;12:717–27. DOI: 10.1517/14728222.12.6.717.
 25. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce “brain fog” and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit*. 2021 Jan 25;27: e930886. DOI: 10.12659/MSM.930886.
 26. Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung S, Liu R, Saha A, Curtis L, et al. COVCOG 2: Cognitive and memory deficits in long COVID: A second publication from the COVID and cognition study. *Front Aging Neurosci*. 2022 Mar 17;14:804937. DOI: 10.3389/fnagi.2022.804937.
 27. Huth SF, Cho SM, Robba C, Highton D, Battaglini D, Bellapart J, et al. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: A comprehensive review and meta-analysis of the first 6 months of pandemic reporting. *Frontiers Neurol [Internet]*. 2021;12:664599. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.664599>.
 28. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: How can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatr*. 2021 Feb 10;43:650–64. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1488.
 29. Altuna M, Sánchez-Saudinós M, Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurol Perspect*. 2021 Dec;1:S16–S24. DOI: 10.1016/j.neurop.2021.10.005.
 30. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. DOI:10.1126/sciadv.abc5801.
 31. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8. DOI:10.1038/s41368-020-0074-x.
 32. Milanetti E, Miotto M, Di Rienzo L, Nagaraj M, Monti M, Golbek TW, et al. In-Silico evidence for a two receptor based strategy of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci*. 2021 Jun 9;8:690655. DOI: 10.3389/fmolb.2021.690655.
 33. Wijaya C, Shen R. Gangguan saraf dan otak pada kondisi long covid makin umum. Ini gejala dan cara mendeteksinya [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://theconversation.com/gangguan-saraf-dan-otak-pada-kondisi-long-covid-makin-um-um-ini-gejala-dan-cara-mendeteksinya-159805>.
 34. Membrilla J, Caronna E, Trigo-López J, González-Martínez A, Layos-Romero A, Pozo-Rosich P, et al. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurol Perspectives* 2021 Dec;1:S31–S6. DOI: 10.1016/j.neurop.2021.10.003.
 35. 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 Oct 27;11:571996. DOI: 10.3389/fneur.2020.571996.
 36. Fraiman P, Godeiro Jr C, Moro E, Cavallieri F, Zedde M. COVID-19 and cerebrovascular diseases: A systematic review and perspectives for stroke management *Front Neurol*. 2020 Nov 5;11:574694. DOI: 10.3389/fneur.2020.574694.
 37. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:115–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
 38. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 pandemic: A neurological perspective. *Cureus* 2020 Apr;12(4):e7889. DOI: 10.7759/cureus.7889.
 39. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol*



Neuroinflamm. 2020 Apr 29;7(4):e741. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741.

40. Overview: Covid-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19: Guidance [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>.

41. Bannister S. Neurological rehabilitation post-COVID-19. Physiotherapy 2022 Feb;114:e189–90. DOI: 10.1016/j.physio.2021.12.167.