



Pengaruh *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) terhadap Fungsi Kognitif

Vidya Gani Wijaya, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

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

ABSTRAK

Pasien COVID-19 memiliki gejala bervariasi. Saat ini, selain ditemukan gejala pada sistem pernapasan dan pencernaan, gejala di sistem organ lain pun mulai banyak ditemukan, salah satunya pada sistem saraf dengan gejala neurologis yang bervariasi seperti anosmia (sering), *stroke*, nyeri kepala, kejang, dan penurunan fungsi kognitif. Tata laksana pasien dengan penurunan fungsi kognitif masih diteliti. Beberapa pilihan terapi di antaranya *human recombinant erythropoietin*, flavonoid, dan terapi imun (IVIg) yang masih kontroversial.

Kata kunci: COVID-19, fungsi kognitif, sistem saraf

ABSTRACT

COVID-19 patients have varied symptoms. At present, in addition to symptoms in the respiratory and digestive systems, symptoms in other organ systems have begun to be found, one of which is in the nervous system with various neurological symptoms such as anosmia (frequent), stroke, headaches, seizures, and decreased cognitive function. Management of patients with decreased cognitive function is still being studied. Several therapeutic options include human recombinant erythropoietin, flavonoids, and immune therapy (IVIg), which are still controversial.

Vidya Gani Wijaya, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. The Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Cognitive Function.

Keywords: Cognitive function, COVID-19, nervous system

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Pada akhir Desember 2019, penyakit pneumonia yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) mulai mewabah di Cina. Penyakit ini ditandai dengan adanya demam, batuk kering, kelelahan, dan beberapa mengalami juga masalah pencernaan. Setelah itu, pada bulan Januari, negara – negara lain seperti Thailand, Jepang, Vietnam, mulai melaporkan penyakit dengan gejala yang sama. Penyakit ini akhirnya dikenal dengan nama *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) dan dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada 11 Maret 2020.¹ Di Indonesia, kasus pertama COVID-19 ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020 dan sejak saat itu, kasusnya terus meningkat hingga pada tanggal 14 Agustus 2021, terdapat 3.833.541 kasus terkonfirmasi dan 116.366 di antaranya meninggal.²

Pasien COVID-19 paling sering memiliki gejala berupa batuk, pilek, dan sesak napas; namun,

sering juga ditemukan gejala lain seperti demam dan diare.³ Saat ini, selain ditemukan gejala - gejala pada sistem pernapasan dan pencernaan, gejala – gejala di sistem organ lain pun mulai banyak ditemukan, salah satunya adalah pada sistem saraf dengan gejala neurologis yang bervariasi seperti anosmia (sering), *stroke*, nyeri kepala, kejang,⁴ dan penurunan fungsi kognitif.⁵

Hubungan antara fungsi kognitif dan COVID-19 masih belum jelas. Salah satu penelitian mendapatkan seseorang yang sebelumnya tidak memiliki riwayat penurunan fungsi kognitif ataupun defisit neurologi, mengalami penurunan fungsi kognitif setelah terdiagnosis COVID-19 berat.⁵ Peneliti lain mulai menggunakan istilah "*brain fog*" untuk menyebutkan penurunan kognitif dan atensi pada seseorang yang pernah terdiagnosis COVID-19.⁶ Namun, kekerapan kejadian ini dan proses yang mendasarinya masih perlu diteliti lebih lanjut.⁶

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

COVID-19 adalah penyakit pneumonia yang dinyatakan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh WHO.²

Etiologi

SARS-CoV-2 merupakan virus yang termasuk famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidavirales*. Virus ini termasuk golongan *single-stranded, positive-sense RNA*; memiliki *envelope* yang terdiri dari glikoprotein, yaitu *spike protein* (S), *envelope protein* (E), *membrane protein* (M), dan *nucleocapsid protein* (N). S protein merupakan yang paling penting untuk melakukan perlekatan dengan *host* dan penetrasi ke dalam jaringan. Protein ini dibagi atas 2 subunit yaitu S₁ dan S₂; S₁ berfungsi untuk menempel ke reseptor pada *host* dan S₂ berfungsi untuk fusi melalui membran seluler *host*.⁷ Hingga Juni 2021, dikenal 4 tipe SARS-CoV-2 yaitu, Alpha, Beta, Gamma, dan Delta.⁸

Virus SARS-CoV-2 dapat ditularkan dari penderita ke orang lain melalui kontak dan *droplet* seperti batuk, bersin, atau berbicara.

Alamat Korespondensi email: vidyaganijaya@gmail.com



TINJAUAN PUSTAKA



Namun, akhir – akhir ini dikatakan juga bahwa virus ini dapat menyebar melalui *airborne* seperti bernapas serta *fomite*, yaitu melalui permukaan yang terkontaminasi seperti permukaan meja dan plastik.⁹ CDC menyatakan bahwa virus SARS-CoV-2 dapat tetap hidup hingga 72 jam pada permukaan kaca, plastik, dan besi.¹⁰

Patogenesis dan Patofisiologi

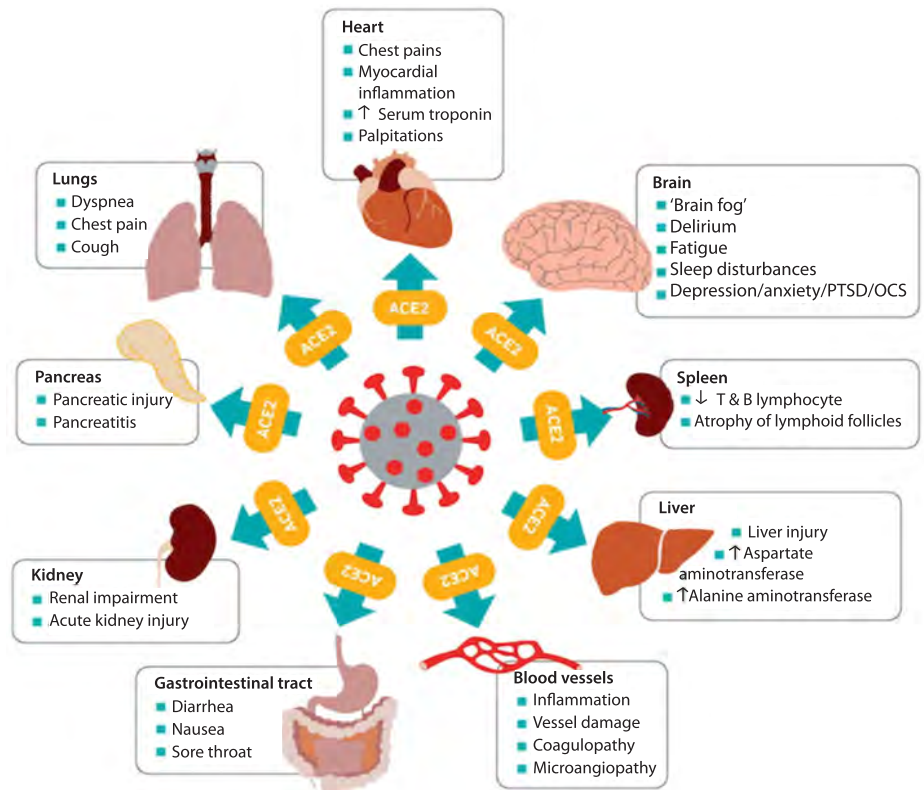
Protein S menyerang *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2), reseptor yang paling banyak diekspresikan di sistem pernapasan; namun banyak juga ditemukan di seluruh bagian tubuh manusia, termasuk sistem saraf pusat (**Gambar 1**). Setelah protein S mengikat reseptor ACE-2, maka virus bisa berfusi ke dalam sel tubuh. Setelah itu, virus memasuki sel alveolar, nukleusnya dilepaskan di dalam sel tersebut dan virus melakukan replikasi. Protein N mengikat genom RNA baru dan Protein M menyerang retikulum endoplasma. (**Gambar 2**)

Setelah virus masuk dan bereplikasi, akan terjadi infeksi (terutama di sistem pernapasan). Pada saat ini, manifestasi klinisnya belum muncul. Pada saat muncul gejala, sistem imun manusia sudah mulai mengeluarkan sitokin, interferon, *tumor necrosis factor*, IFN-beta. Sitokin- sitokin ini bekerjasama dengan neurofil dan T-sel untuk menyingkirkan virus. Namun, banyaknya sitokin ini juga dapat mengakibatkan badai sitokin dan merusak parenkim paru (**Gambar 3**).^{8,11}

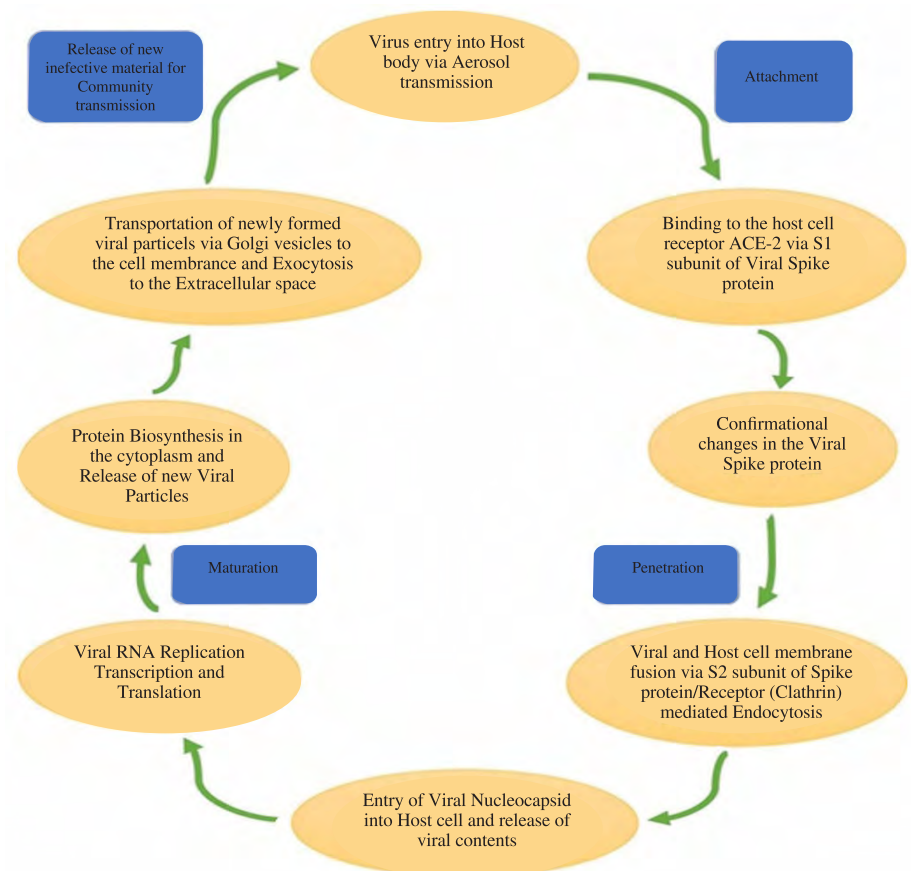
Manifestasi COVID-19

Pasien terdiagnosis COVID-19 dapat memiliki gejala yang bervariasi. Pasien bisa datang dengan keluhan demam (58,66%), batuk (54,52%), sesak napas (30,82%), *fatigue* (28,16%), malaise (29,75%), dan bersin-bersin (14,71%). Pasien juga mungkin mengeluhkan gejala kulit (20,45%), nyeri kepala (12,17%), dan gejala sistem saraf (20,82%).¹²

Beberapa orang yang terdiagnosis COVID-19 tidak bergejala (58%). Namun, pada orang lain, gejalanya bisa parah (14%) seperti sesak hingga saturasi oksigen di bawah 93%, laju pernapasan > 30 kali per menit, hingga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Tingkat keparahan ini sangat dipengaruhi oleh usia dan faktor risiko pasien. Mortalitas lebih banyak ditemukan pada orang dengan usia lebih dari 70 tahun, dan orang yang memiliki penyakit



Gambar 1. Reseptor ACE-2 di tubuh manusia¹⁴



Gambar 2. Patogenesis COVID-19⁷



TINJAUAN PUSTAKA



komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan obesitas.¹³

FUNGSI KOGNITIF

Definisi

Fungsi kognitif adalah kemampuan mental seseorang untuk belajar, berpikir, berpendapat, mengingat, memecahkan masalah, membuat keputusan, dan menaruh perhatian (atensi). Jika terjadi penurunan fungsi kognitif, seseorang akan mengalami kesulitan mengingat, konsentrasi, atau membuat keputusan dalam kehidupan sehari-hari. Penurunan ini paling sering disebabkan oleh peningkatan usia (e.g., demensia), namun bisa juga disebabkan oleh penyakit seperti trauma pada otak, *stroke*, diabetes, dan lain-lain.¹⁵

Domain fungsi kognitif^{16,17}

1. Bahasa: kemampuan seseorang untuk berkomunikasi. Apabila terdapat gangguan fungsi ini seperti gangguan verbal (i.e., afasia), maka fungsi eksekutif akan terhambat. Fungsi berbahasa dibagi lebih jauh menjadi 4 aspek pengukuran, yaitu kelancaran berbahasa, pemahaman suatu perkataan, pengulangan suatu kata / kalimat, dan penamaan suatu objek. Area otak yang mengatur fungsi berbahasa dibagi menjadi dua, yaitu kemampuan motorik yang diatur oleh area Broca dan kemampuan sensorik yang diatur oleh area Wernicke.

2. Fungsi eksekutif: merupakan kemampuan kognitif yang berguna untuk mengambil keputusan dan kemampuan untuk memecahkan masalah. Fungsi eksekutif dibagi menjadi 4 aspek pengukuran, yaitu perencanaan, kemauan, tujuan, dan pelaksanaan yang efektif.

3. Atensi: kemampuan seseorang untuk memusatkan perhatian pada suatu stimulus dan mengabaikan stimulus lain. Hal ini sering dihubungkan dengan konsentrasi.

4. Memori: kemampuan seseorang untuk mengingat kembali (*recall*) dan menyimpan kejadian. Berdasarkan lamanya, memori dibagi menjadi 3 yaitu *immediate memory* (beberapa detik), *recent memory* (beberapa menit, jam, bulan, tahun), dan *remote memory* (seumur hidup).

5. Visuospasial: kemampuan untuk membedakan bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi, mengenal bentuk, sudut, dan detail. Kemampuan ini juga berfungsi untuk orientasi seseorang seperti mengenai ruas jalan dan lain sebagainya.¹⁶⁻¹⁷

COVID-19 DAN FUNGSI KOGNITIF

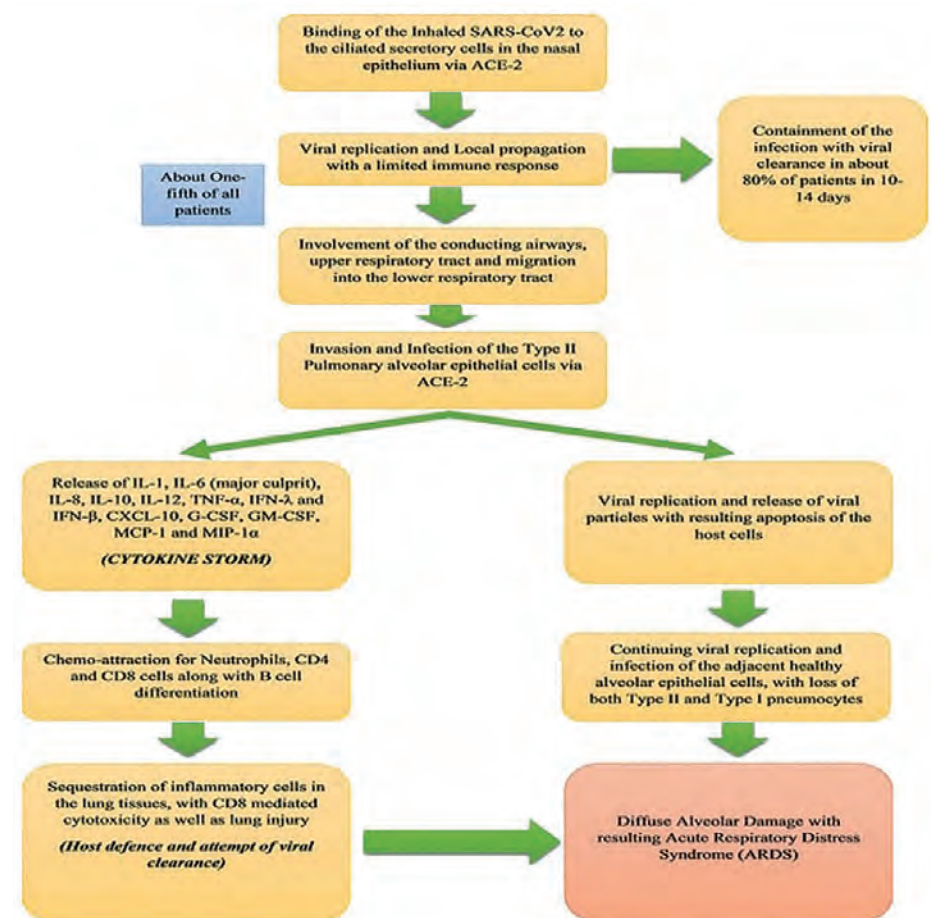
Akhir – akhir ini, makin banyak penelitian yang menemukan hubungan antara COVID-19 dan manifestasi yang berkepanjangan (*long COVID*).¹⁸⁻²² Sejumlah 75% orang yang pernah dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 masih mengalami keluhan hingga 6 bulan setelah sembuh, seperti kelemahan otot, depresi, dan kesulitan tidur. Keluhan – keluhan lain seperti afasia, kejang, dan *stroke* juga dapat ditemukan.¹⁸ Salah satu manifestasi lain yang dapat ditemukan adalah *brain fog*, yaitu malaise, masalah atensi dan konsentrasi, disorientasi, kesulitan menemukan kata – kata.¹⁹

Kaitan COVID-19 dan Penurunan Fungsi Kognitif

Penelitian menemukan bahwa virus SARS-CoV-2 berhubungan dengan otak secara tidak langsung.²² Melalui jalur hematogen, virus akan mulai terdeteksi pada hari kedua di darah, yang kemudian memasuki pembuluh darah otak. Pembuluh – pembuluh darah di otak mengekspresikan ACE2-R sehingga virus

dapat berikatan dengan reseptor ini. Proses ini akan merusak endotel, sehingga virus bisa dengan mudah masuk ke dalam otak. Selain melalui endotel, sitokin – sitokin pro-inflamasi yang teraktivasi juga dapat mengakibatkan ketidakstabilan pada *blood brain barrier* sehingga lebih banyak lagi virus yang dapat masuk ke jaringan otak.²¹ Selain proses hematogen, terdapat juga teori *happy hypoxia*; kondisi sel – sel tubuh tidak mendapatkan cukup oksigen. Keadaan hipoksia ini dipercaya dapat mempercepat proses replikasi virus dan membuat sel – sel otak mengalami infark.²⁰

Banyaknya virus di sel otak; baik berasal dari penjaralan hematogen maupun proses replikasi di dalam jaringan otak, mengakibatkan sitokin pro-inflamasi dalam otak juga meningkat. Selanjutnya, sitokin akan mengaktifkan mikroglia dan astrosit. Setelah itu, mikroglia akan mengeluarkan mediator inflamasi termasuk interferon, glutamat, asam quinolinat, *protein complement*, dan TNF-alpha. Sel-sel inflamasi ini akan berusaha mengatasi virus. Namun



Gambar 3. Patofisiologi COVID-19⁷



TINJAUAN PUSTAKA



saat proses tersebut berlangsung, sel-sel otak normal juga akan ikut rusak, sehingga pasien mengalami gejala *brain fog*. Selain itu, meningkatnya neurotransmitter glutamat dapat menyebabkan gangguan kognitif dan mungkin juga menyebabkan halusinasi dan mimpi buruk.²² Jalur tidak langsung ini dapat menjelaskan beberapa manifestasi pada otak, namun gagal menjelaskan manifestasi seperti anosmia dan disgeusia (Gambar 4).

Oleh karena itu, peneliti lain mengatakan bahwa virus SARS-CoV-2 dapat secara langsung menyerang sel otak.²³ Salah satu jalan virus untuk mencapai otak adalah melalui mukosa olfaktori yang letaknya berdekatan dengan otak dan menjadi salah satu alasan yang mendasari gejala anosmia. Selain itu, virus ini dapat secara langsung menyerang astrosit; salah satu sel terbanyak di otak dan berfungsi memberikan nutrisi kepada neuron. Dengan rusaknya astrosit, pasien akan mengalami *fatigue*, depresi, dan *brain fog*; kebingungan dan pelupa.²⁴ (Gambar 5).

Mekanisme lain yang mungkin menyebabkan penurunan fungsi kognisi adalah melalui obat-obatan yang digunakan untuk terapi COVID-19. Imunoterapi dapat mengganggu reseptor neurotransmitter dan menyebabkan gejala neuropsikiatri.²²

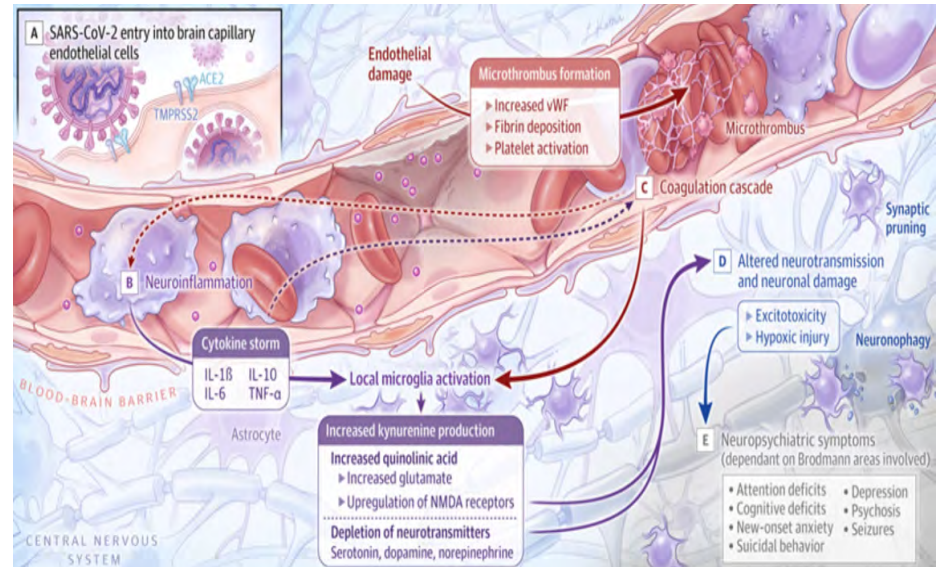
Perjalanan penyakit pasien yang sudah terdiagnosis *mild cognitive impairment* (MCI) / demensia sebelum terdiagnosis COVID-19 lebih parah dibandingkan dengan orang sehat yang terdiagnosis COVID-19. *Apo-E e4* gen yang ditemukan pada banyak pasien Alzheimer, mungkin berperan terhadap tingkat keparahan virus SARS-CoV-2. Selain itu, amiloid beta juga dapat meningkatkan influx kalsium di otak, sehingga meningkatkan produksi *neurofibrillary tangles*. Neurotransmitter asetilkolin (ACh) yang berperan dalam fungsi memori dan pembelajaran pada orang normal, juga telah terbukti mengurangi angka kejadian badai sitokin pada infeksi COVID-19, sehingga pada pasien dengan penurunan kognitif, risiko badai sitokin juga menjadi lebih besar.²⁵

Karakteristik Penurunan Kognitif pada Pasien COVID-19

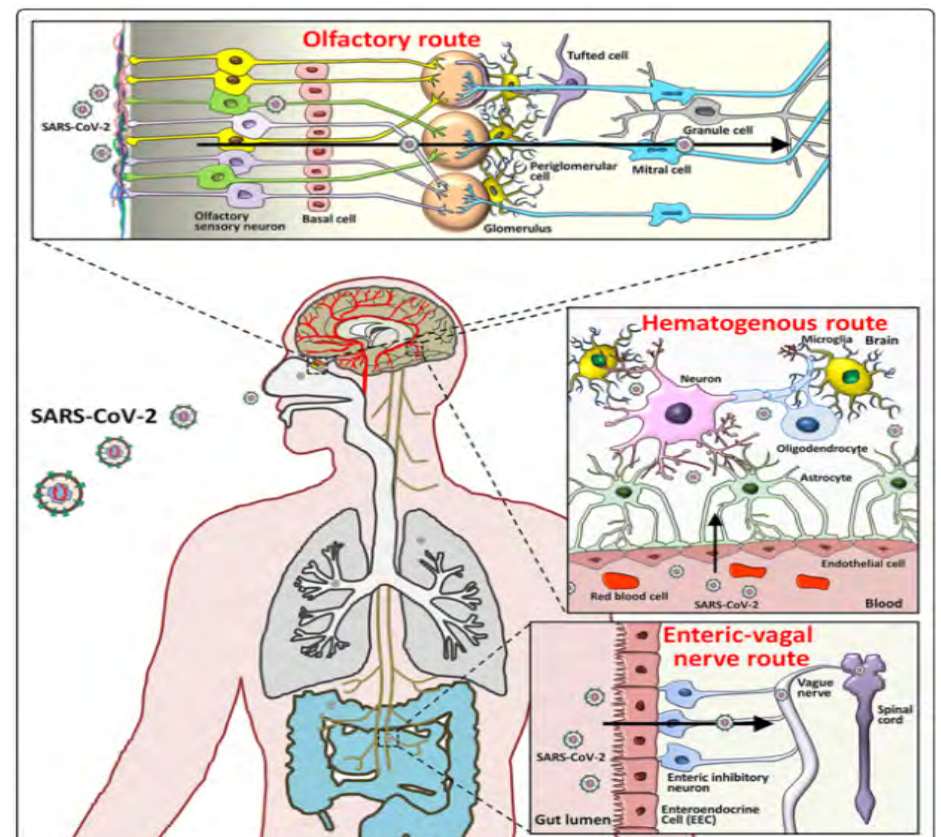
Pada pasien yang terdiagnosis COVID-19, lebih dari 20% akan mengeluh gejala *long COVID-19* seperti *fatigue*, insomnia, dan lima kali lebih

mungkin untuk mengalami gangguan kognitif dalam 8 bulan berikutnya.^{26,27} Sebanyak 59% - 65% mengeluhkan penurunan fungsi berbahasa, fungsi atensi dan konsentrasi, dan fungsi eksekutif sehingga sangat mengganggu kegiatan sehari-hari.¹⁹ Kesulitan berkonsentrasi merupakan keluhan

ke-4 (ditemukan pada 50% kasus) tersering pada pasien yang terdiagnosis COVID-19. Selain itu, pasien juga sering mengeluhkan gangguan fungsi kognitif seperti sulit mengambil keputusan dan lain sebagainya 2-3 bulan setelah pasien dinyatakan sembuh dari COVID-19.²⁸ Pada umumnya, gangguan



Gambar 4. Patofisiologi COVID-19 pada sistem saraf pusat²²



Gambar 5. Mekanisme masuknya COVID-19 ke susunan saraf pusat²⁵



TINJAUAN PUSTAKA



fungsi kognitif baru ditemukan pada bulan ke-4 setelah pasien dinyatakan sembuh dari COVID-19.¹⁹ (Gambar 6).

Namun, mengingat COVID-19 dapat menyerang segala usia termasuk lansia serta gejala *brain fog* tidak hanya ditemukan pada pasien COVID-19, harus dapat dibedakan dari penurunan fungsi kognitif yang disebabkan oleh etiologi lain selain penyakit COVID-19 serta membedakannya dari pasien MCI/demensia yang terdiagnosis COVID-19.

Gejala *brain fog* tidak terbatas dengan penurunan kognitif (i.e., penurunan atensi, penurunan memori), juga bisa ditemukan gejala – gejala lain seperti kelemahan, insomnia, bahkan *post-traumatic stress disorder* (PTSD). Sesuai mekanisme penyakitnya, gejala – gejala ini dapat muncul apabila otak mengalami kekurangan oksigen atau mengalami infeksi. Beberapa penelitian juga menemukan gejala-gejala *brain fog* pada penyakit – penyakit seperti *postural tachycardia syndrome*,²⁹ *celiac disease*, *Crohn disease*.³⁰ dan anemia. Oleh karena itu, sebelum mengaitkan penurunan fungsi kognitif dengan gejala *long COVID*, harus dipastikan tidak ada keluhan- keluhan lain yang dapat mengarah ke diagnosis penyakit lain seperti demam (inflamasi dapat merusak sel otak dan menyebabkan *brain fog*), konjungtiva anemis

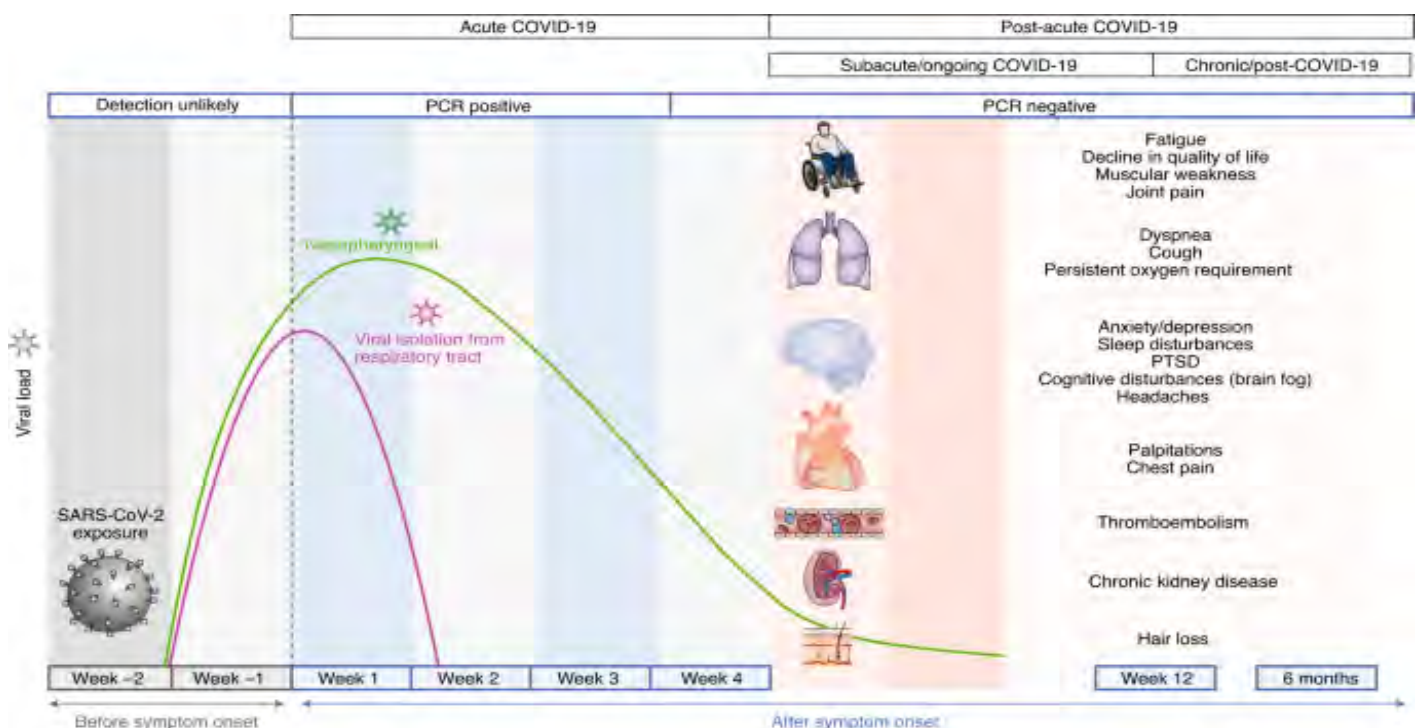
(anemia berkepanjangan dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif, atau *happy hypoxia* (sering ditemukan pada pasien COVID-19). Gejala penurunan kognitif pada pasien *long COVID* biasanya tidak disertai temuan klinis yang bermakna (tetapi mungkin disertai dengan *prolonged anosmia*). Penurunan kognitif dapat merupakan perasaan subjektif pasien, sehingga instrumen penilaiannya menggunakan penilaian subjektif.³¹ Fungsi kognitif pasien COVID-19 sulit dinilai secara objektif dengan instrumen yang digunakan pada MCI atau demensia (i.e., MMSE dan MoCA). Pemeriksaan pasien *long COVID-19* biasanya menggunakan NeuroQoL atau *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*.³² Namun, karena sering ditemukan juga penurunan pada *domain* fungsi eksekutif, pemeriksaan seperti *Trail Making Test* tetap dilakukan.³² Hingga saat ini, belum ada instrumen yang direkomendasikan.

Penurunan kognitif disebabkan COVID-19 perlu dibedakan dari MCI / demensia. Pertama, penurunan kognitif pasca-COVID-19 biasanya mengenai kelompok usia produktif³² sedangkan MCI/demensia lebih sering mengenai kelompok lansia.³³ Kedua, hasil biopsi pasien pasca-COVID-19 yang mengalami penurunan kognitif yang meninggal, tidak seperti pada penyakit neurodegeneratif (i.e., *amyloid* dan *neurofibrillary tangle*); tidak ada tanda – tanda inflamasi kronik, atrofi, ataupun tanda- tanda

perubahan neurologis yang berhubungan dengan infeksi virus (*encephalopathy*). Namun, secara histopatologi ditemukan sel megakariosit pada kapiler otak yang dapat menyebabkan iskemi dan hipoksia pada pasien COVID-19.³⁴

Penelitian juga menemukan bahwa COVID-19 terbukti dapat menurunkan fungsi kognitif (29,1%; 9,3%-nya terdiagnosis Alzheimer)³⁵ dan penurunan fungsi kognitif ini dapat meningkatkan angka kematian pada COVID-19. Selain itu, pasien dengan penurunan fungsi kognitif merupakan kelompok risiko tinggi untuk terinfeksi COVID-19.²⁵ Pada penelitian kelompok orang terdiagnosis MCI atau demensia dan kemudian terdiagnosis COVID-19, mereka terbukti mengalami penurunan fungsi kognitif secara signifikan lebih dari kontrol dan dapat meningkatkan kematian hingga 54,5%.^{25,36}

Penelitian lain mengatakan bahwa tingkat keparahan fungsi kognitif seseorang sebenarnya tidak tergantung tingkat keparahan COVID-19, lama perawatan di rumah sakit, penggunaan oksigen, dan nilai CT; namun, berkaitan dengan nilai D-dimer. Nilai D-dimer tinggi menyebabkan penurunan kognitif yang lebih signifikan terutama pada *domain* memori. Hingga saat ini, belum ada angka D-dimer pasti yang dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif.³⁷ Namun, ada pendapat lain yaitu bahwa tingkat



Gambar 6. Manifestasi pasca-COVID-19³⁴



TINJAUAN PUSTAKA



keparahan COVID-19, seperti perawatan ICU dan menggunakan ventilator, dapat meningkatkan risiko *long COVID-19* dengan gejala – gejala seperti kelemahan, kesulitan konsentrasi, dan insomnia yang menurunkan kualitas hidup pasien. Sejumlah 70%-100% pasien yang dirawat di ICU mengalami gangguan kognitif, bahkan masih memiliki kemungkinan 50% untuk mengalami disfungsi kognitif setelah 5 tahun.²⁵ Penurunan fungsi kognitif pada *long COVID-19* lebih sering ditemukan pada pasien yang sebelumnya sudah memiliki penyakit pernapasan (i.e., PPOK), *body mass index* lebih tinggi, usia lebih tua, dan ras Asia.³⁸

Penurunan kognitif pada pasien COVID-19 juga berhubungan erat dengan penyakit komorbid. Penyakit yang paling sering terjadi bersamaan dengan penurunan kognitif adalah hipertensi, osteoarthritis, depresi, diabetes melitus, dan penyakit koroner.²⁵ Terlebih lagi, penyakit – penyakit ini juga meningkatkan kejadian COVID-19.²⁵ Peneliti menemukan bahwa penurunan kognitif lebih mungkin dialami oleh kelompok wanita yang sebelum terdiagnosis COVID-19, pernah terdiagnosis gangguan mental seperti depresi/bipolar.³⁷ Terlebih lagi, adanya gangguan kognitif seperti merasa sulit berkonsentrasi setelah pasien sembuh dari COVID-19 akan memperparah kejadian depresi dan ansietas, sehingga dapat memengaruhi kualitas jawaban pasien saat pemeriksaan kognitif.^{32,37}

TATA LAKSANA

Mekanisme penurunan fungsi kognitif disebabkan COVID-19 masih diteliti sehingga tatalaksananya pun masih dalam penelitian. Namun, tata laksana sangat penting karena pasien dengan penurunan fungsi kognitif biasanya kurang mampu menjaga diri sendiri. Saat gelombang pandemi COVID-19 pertama di US, 40% orang demensia di *homecare* mengalami kematian, terutama karena penyebaran penyakit ini sangat cepat dan pasien – pasien demensia sering tidak mengatakan keluhannya (hanya 38,2% kasus yang ditemukan keluhannya). Terlebih lagi, pasien demensia sulit menggunakan masker sehingga dapat mempercepat penyebaran COVID-19.²⁵

Ehrenreich, *et al*, (2020) mengatakan bahwa *human recombinant erythropoietin* (EPO) dapat diberikan untuk tata laksana penurunan fungsi kognitif. *Eritropoietin* adalah hormon yang disintesis di ginjal untuk menghasilkan sel

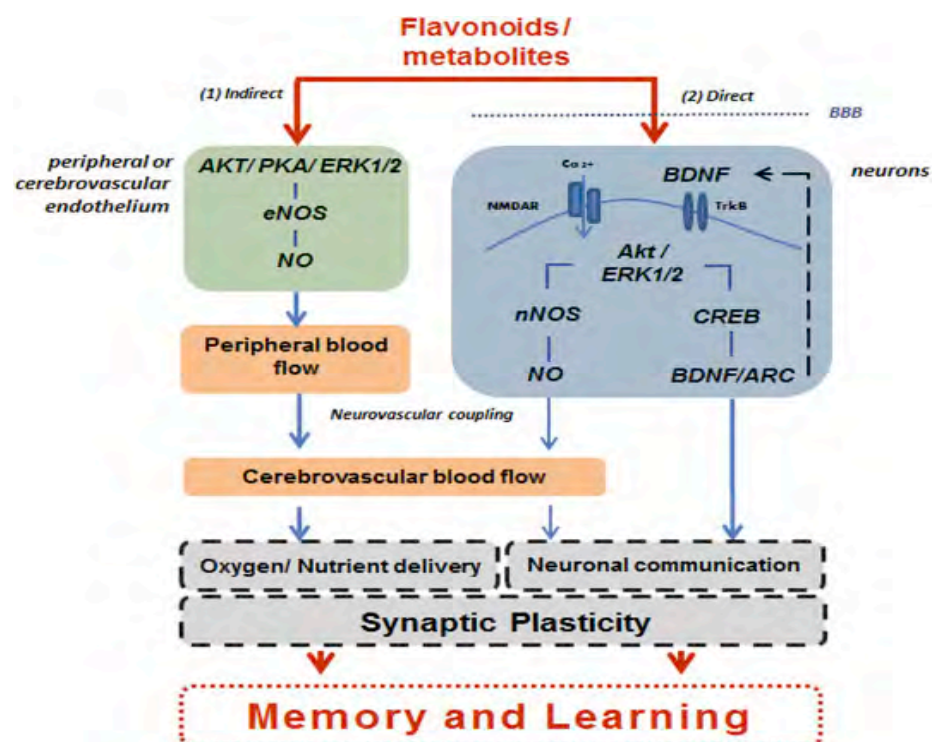
darah merah, sehingga pada kondisi hipoksia, *eritropoietin* meningkat dan tubuh berusaha untuk meningkatkan produksi sel darah merah. Selain itu, *eritropoietin* juga neuroprotektif karena dapat mengikat EPO reseptor di otak dan bersifat anti-oksidan sehingga dapat mengurangi sitokin inflamasi dalam tubuh (mencegah badai sitokin). EPO juga dapat memberikan efek neuroregenerasi baik pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf perifer.⁴⁰ Pasien demensia memiliki EPO reseptor yang lebih sedikit dibandingkan orang normal.⁴⁰ Hipoksia dan stres oksidasi (inflamasi) adalah dua patofisiologi yang mungkin terjadi pada otak yang menyebabkan penurunan kognitif pasca-COVID-19 sehingga terapi EPO merupakan salah satu pilihan terapi yang masih perlu diteliti lebih lanjut.⁴¹

Tata laksana lain yang mungkin adalah flavonoid baik melalui tablet maupun konsumsi makanan mengandung flavonoid. Flavonoid memiliki banyak komponen, beberapa komponen seperti *myricetin* dan *baicalein* dapat memengaruhi sistem neurotransmitter dan meningkatkan fungsi kognitif.⁴² Teh hijau, bluberi atau coklat, makanan – makanan yang mengandung banyak flavonoid dapat meningkatkan fungsi memori dan mengurangi penurunan fungsi kognitif.⁴² Berdasarkan penelitian Theoharides (2021), dikatakan bahwa flavonoid juga dapat

mencegah masuknya virus ke dalam sel dan mencegah neuroinflamasi. Flavonoid dapat menembus ke dalam sel otak dan mencegah mikroglia dan sel *mast* untuk mengeluarkan sel-sel inflamasi, sehingga fungsi kognitif dapat terselamatkan.⁴³ (Gambar 7)

Pada studi kasus, terapi imun (IVIG) dosis 2 g/kg setiap bulan selama dua bulan berturut-turut, setelah itu dosisnya diturunkan menjadi 1 g/kg setiap bulan karena pasien mengeluh nyeri kepala; ditemukan juga bermanfaat mengurangi kejadian *brain fog*.⁴⁵ Namun, terapi ini berlawanan dengan salah satu teori mekanisme terjadinya *brain fog*, bahwa penurunan fungsi kognitif juga mungkin disebabkan oleh imunoterapi karena imunoterapi dapat merusak sel – sel otak (terutama yang digunakan untuk terapi kanker),⁴⁶ di lain pihak imunoterapi seperti *amyloid antibody* dikatakan dapat meningkatkan fungsi kognitif.⁴⁷

Terapi non-farmakologi kepada pasien dengan penurunan fungsi kognitif antara lain edukasi agar lebih sering bersosialisasi setiap hari minimal 10-20 menit, mengerjakan soal – soal yang membutuhkan logika seperti permainan sudoku, dan mengerjakan sesuatu yang dapat melatih gerakan seperti kerajinan tangan. Selain itu, dapat dengan mengubah diet (konsumsi makanan mengandung omega-3) dan berolahraga yang



Gambar 7. Mekanisme kerja flavonoid pada otak⁴⁴



TINJAUAN PUSTAKA



dikatakan dapat mempertahankan fungsi kognitif.⁴⁸

PROGNOSIS

Penurunan fungsi kognitif pada *long* COVID-19 merupakan akibat dari otak kekurangan oksigen; manifestasi klinisnya dapat menetap dalam jangka panjang. Gangguan fungsi kognitif dapat membaik dan kembali normal dalam rata – rata 3 minggu – 3 bulan terutama apabila pasien melakukan pelatihan fungsi kognitif.³⁶ Penelitian lain berpendapat terjadinya neuroinflamasi dan hipoksia meningkatkan *biomarker Tau*, *neurofilament light*, bahkan amiloid yang dapat

ditemukan pada pasien Alzheimer,²⁵ sehingga dapat diduga akan lebih berisiko terkena MCI atau Alzheimer di masa depan.⁴⁹

Secara umum, apabila seseorang mengeluh fungsi kognitif menurun secara subjektif, risiko penurunan fungsi kognitif menetap akan meningkat. Pada *follow-up* 4 tahun kemudian, progresi untuk menjadi MCI adalah 27% dan demensia 14%.⁵⁰

SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit yang dapat mengenai berbagai organ termasuk sistem saraf. Manifestasi

infeksi virus SARS CoV-2 pada sistem saraf sangat bervariasi dimulai dari anosmia (paling sering), *stroke*, nyeri kepala, dan kejang. Akhir-akhir ini mulai ditemukan gejala *brain fog* sebagai gejala *long* COVID-19 dengan salah satu gejalanya berupa penurunan fungsi kognitif.

Tata laksana pasien dengan penurunan fungsi kognitif masih diteliti. Beberapa pilihan terapi yaitu *human recombinant erythropoietin* yang dikatakan dapat menurunkan badai sitokin dan bersifat neuroprotektor, dan flavonoid yang bisa mencegah virus menginvasi sel tubuh, dan terapi imun (IVlg) yang masih kontroversial.

DAFTAR PUSTAKA

1. .Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview, J Chinese Med Assoc. 2020;83(3):217-20 doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 [Internet]. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
4. García-Azorín D, Abildúa M, Aguirre M, Fernández SF, Monc6 J, Gujjarro-Castro C, et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. J Neurological Sci. 2021;423:117283. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117283>
5. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, Vaucher J, Bernard-Valnet R, Du Pasquier R, Clarke S. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2021;92(5):567-8.
6. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. JAMA Psychiatr. 2021;78:682-3
7. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Postgrad Med J. 2021;97(1147):312-20.
8. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Khalil AA, Alhumaydhi FA, Tufail T, et al. COVID-19 pandemic: Epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. Internat J Environmental Res Publ Health 2020;17(21):8155. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218155>
9. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 Jul 9. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
10. Central for Disease control and prevention. Coronavirus; SARS-CoV-2 and surface transmission for indoor community enviroment [Internet]. 2020 Apr 5. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
11. Island T. Evaluation and treatment coronavirus (COVID-19) StatPearls; 2020.
12. Da Rosa Mesquita R, Silva Jr LCF, Santana FMS, de Oliveira TF, Alcantara RC, Arnozo GM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Wiener Klinische Wochenschrift 2021;133(7-8):377–82. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
13. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. COVID-19: Clinical features. Uptodate.com [Internet]. 2021 [cited 27 March 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>
14. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, & dison, P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. BMJ 2021;374:1648.
15. O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. The Irish longitudinal study on ageing: Mental health and cognitive function. TILDA; 2018.
16. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatr. 1982;139(9):1136-9.
17. Panduan nasional praktik klinik demensia: Diagnosis dan penatalaksanaan demensia. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2015.
18. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. Lancet 2021;397(10270):220-32.
19. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. EclinicalMed. 2021;39:101044.
20. 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 Monitor 2021;27:e930886. <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
21. Lucchese G, Fl6el A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. Autoimmunity Rev. 2020;19(7):102556.
22. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 affects the brain. JAMA Psychiatry 2021;78(6):682–3. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
23. Natoli S, OliveiraV, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. Eur J Neurol. 2020;27(9):1764-73.
24. Marshall M. COVID and the brain: Researchers zero in on how damage occurs. Nature. 2021;595(7868):484-5. doi: 10.1038/d41586-021-01693-6..
25. Xia X, Wang Y, Zheng J. COVID-19 and alzheimer's disease: How one crisis worsens the other. Translational Neurodegeneration 2021;10(1):1-17.
26. Oh ES, Vannorsdall T, Parker AM. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and subjective memory problems. JAMA Network Open 2021;4(7): 2119335.
27. S6raas A, B6 R, Kalleberg KT, St6er NC, Ellingjord-Dale M, Landr6 NI. Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection. JAMA Network Open 2021;4(7):2118717.
28. RamanR, Rajalakshmi R, Surya J, Ramakrishnan R, Sivaprasad S, Conroy D, et al. Impact on health and provision of healthcare services during the COVID-19 lockdown in India: A multicentre cross-sectional study. BMJ Open 2021;11(1):043590.



TINJAUAN PUSTAKA



29. Ocon AJ. Caught in the thickness of brain fog: Exploring the cognitive symptoms of chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Physiology* 2013;4:63. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00063>
30. Yelland GW. Gluten-induced cognitive impairment ("brain fog") in coeliac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32: 90– 3. doi:10.1111/jgh.13706.
31. Jensen JH, Støttrup MM, Nayberg E, Knorr U, Ullum H, Purdon SE, et al. Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affective Disord*. 2015;187:10-9
32. Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:690383.
33. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *The Ulster Med J* 2015;84(2):79–87.
34. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH. Assessing brain capillaries in coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):760–2. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0225
35. Martin-Jimenez P, Munoz-Garcia MI, Seoane D, Roca-Rodriguez L, Garcia-Reyne A, Lalueza A, et al. Cognitive impairment is a common comorbidity in deceased COVID-19 patients: A hospital-based retrospective cohort study. *J Alzheimers Dis*. 2020;78(4):1367
36. Tsapanou A, Papatriantafyllou JD, Yiannopoulou K, Sali D, Kalligerou F, Ntanasi E, et al. The impact of COVID 19 pandemic on people with mild cognitive impairment/ dementia and on their caregivers. *Internat J Geriatric Psychiatr*. 2021;36(4): 583-7.
37. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48.
38. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601–15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
39. Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Frontiers in Aging Neurosci*. 2021;13:690383. doi: 10.3389/fnagi.2021.690383.
40. Hernández CC, Burgos CF, Gajardo AH, Silva-Grecchi T, Gavilan J, Toledo JR, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin on neurodegenerative and ischemic brain diseases: The role of erythropoietin receptor. *Neural Regeneration Res*. 2017;12(9):1381–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.215240>
41. Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, Miskowiak KW. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Molecular Med*. 2020;26(1):1-9.
42. Bakoyiannis I, Daskalopoulou A, Pergialiotis V, Perrea D. Phytochemicals and cognitive health: Are flavonoids doing the trick? *Biomed Pharmacother*. 2019;109:1488-97.
43. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021;47(2) 232-241
44. Rendeiro C, Rhodes JS, Spencer JP. The mechanisms of action of flavonoids in the brain: Direct versus indirect effects. *Neurochemistry Internat*. 2015; 89:126-39.
45. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: A case report. *Eneurologicalsci*. 2020;21:100276
46. Tran TT, Jilaveanu LB, Omuro A, Chiang VL, Huttner A, Kluger HM. Complications associated with immunotherapy for brain metastases. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(6):907–16. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000756>
47. Fiala M, Restrepo L, Pellegrini M. Immunotherapy of mild cognitive impairment by ω -3 supplementation: Why are amyloid- β antibodies and ω -3 not working in clinical trials? *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):1013–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-170579>
48. Straubmeier M, Behrndt EM, Seidl H, Özbe D, Luttenberger K, Graessel E. Non-pharmacological treatment in people with cognitive impairment. *Deutsches Arzteblatt Internat*. 2017;114(48):815–21. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0815>
49. Vavougios GD, Stavrou V, Papayianni E, Fradelos EC, Astara K, et al. Investigating the prevalence of cognitive impairment in mild and moderate COVID-19 patients two months post-discharge: Associations with physical fitness and respiratory function. *National Strategic Reference Framework (NSRF) Scholarship [Internet]*. 2020. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.057752>.
50. Oh ES, Vannorsdall T, Parker AM. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and subjective memory problems. *JAMA Network Open* 2024;4(7):2119335.



TINJAUAN PUSTAKA




LAMPIRAN

PENILAIAN *MINI-MENTAL STATE EXAM (MMSE)*

(modifikasi FOLSTEIN)

- Pemeriksa :
Tanggal :
Nama Pasien :
Jenis Kelamin :
Umur :
Pendidikan :
Pekerjaan :
Riwayat Penyakit :
- a. *Stroke* ()
 - b. DM ()
 - c. Hipertensi ()
 - d. Penyakit Jantung ()
 - e. Lain-lain ()

ITEM	TEST	NILAI MAKSIMAL	NILAI
ORIENTASI			
1	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), hari apa?	5	...
2	Kita berada dimana? (negara), (propinsi), (kota), (rumah sakit), (lantai/kamar)	5	...
REGISTRASI			
3	Sebutkan 3 buah nama benda (Jeruk, uang, mawar), tiap benda 1 detik, pasien disuruh mengulangi ketiga nama benda tadi. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai pasien dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan	3	...
ATENSI DAN KALKULASI			
4	Kurangi 100 dengan 7. Nilai 1 untuk setiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau disuruh mengeja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan: misalnya uyahw=2 nilai)	5	...
MENINGAT KEMBALI (RECALL)			
5	Pasien disuruh menyebutkan kembali 3 nama benda diatas	3	...
BAHASA			
6	Pasien diminta menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (pensil, arloji)	2	...
7	Pasien diminta mengulang rangkaian kata "tanpa kalau dan atau tetapi"	1	...
8	Pasien diminta melakukan perintah "Ambil kertas ini dengan tangan kanan, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai".	3	...
9	Pasien diminta membaca dan melakukan perintah "Angkatlah tangan kiri anda".	1	...
10	Pasien diminta menulis sebuah kalimat (spontan)	1	...
11	Pasien diminta meniru gambar dibawah ini 		
SKOR TOTAL		30	