



Kaitan COVID-19 dengan Risiko Bangkitan Epileptik

Stephanie Johanes, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

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

ABSTRAK

COVID-19 dapat menyebabkan kegagalan organ tubuh seperti sistem pernapasan, ginjal, hati, dan jantung. Pada beberapa orang juga ditemukan gejala sistem saraf, seperti delirium, *confusion*, nyeri kepala, vertigo, *hemorrhagic stroke* dan iskemik, hilangnya sensasi penciuman dan perasa, kejang atau bangkitan epileptik. Bangkitan epileptik pada kasus COVID-19 dapat dikaitkan dengan aktivasi sel glia, kerusakan sawar darah-otak, keadaan hipertermia atau gangguan elektrolit dan gangguan neurotransmitter. Di lain pihak, pengaruh infeksi COVID-19 pada pasien epilepsi masih belum diketahui pasti.

Kata kunci: Bangkitan epileptik, COVID-19

ABSTRACT

COVID-19 can cause organ failure such as the respiratory system, kidneys, liver, and heart. Risks of neurological complications are delirium, stroke, loss of smell and taste, and convulsion/epileptic seizure. Seizures in COVID-19 may be associated with glial activation, blood-brain barrier disruption, and hyperthermia and/or neurotransmitter dysregulation. On the other hand, the impact of COVID-19 on epileptic patients is yet to be identified. **Stephanie Johanes, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. COVID-19 and Risk of Epileptic Seizure**

Keywords: COVID-19, epileptic seizure



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

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Coronavirus disease (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome corona virus-2* (SARS-CoV-2). *Outbreak* COVID-19 pertama kali terjadi di Wuhan, Cina, di akhir tahun 2019, dan ditetapkan sebagai pandemi pada Maret 2020.² Berdasarkan data WHO, per tanggal 28 September 2021 kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia sebanyak 4.211.460 kasus.³ Penderita COVID-19 umumnya memiliki gejala seperti batuk kering, sesak napas, rasa lelah, dan demam. Lanjut usia (lansia) dengan kondisi medis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, dan kanker memiliki kecenderungan untuk memiliki gejala yang lebih berat.¹⁻³

COVID-19 dapat menyebabkan kegagalan organ tubuh seperti sistem pernapasan, ginjal, hati, dan jantung. Komplikasi dapat berupa gagal jantung, sistem listrik jantung abnormal, gangguan koagulasi, dan kerusakan miokard akut. Pada beberapa orang juga ditemukan gejala saluran pencernaan seperti anoreksia, mual, muntah, diare, dan nyeri perut yang muncul sebelum gejala demam dan batuk.

Pada beberapa orang juga ditemukan gejala sistem saraf seperti delirium, *confusion*, nyeri kepala, vertigo, *stroke hemorrhagic* dan iskemik, hilangnya sensasi penciuman dan perasa, kejang, dan bangkitan epileptik.⁴⁻⁶

Bangkitan adalah kondisi terjadinya *electrical activity* otak abnormal dan tidak dapat dikendalikan yang dapat menyebabkan perubahan kesadaran, tingkah laku, memori, dan perasaan. Bangkitan epileptik adalah suatu kejadian sementara akibat aktivitas neuronal yang berlebihan di otak.⁷

TINJAUAN PUSTAKA

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

COVID-19 merupakan pneumonia akibat infeksi *severe acute respiratory syndrome corona virus-2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini dinyatakan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh WHO.²

Etiologi dan Penularan COVID-19

SARS-CoV-2 adalah virus RNA *strand* positif (+ssRNA) penyebab COVID-19 pada manusia. Terdapat 4 struktur protein utama pada SARS-Cov-2, yaitu: Protein N (nukleokapsid),

glikoprotein M (membran), glikoprotein *spike S* (*spike*), protein E (selubung). SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam di permukaan plastik dan *stainless steel*, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus.⁸ Virus ini sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas.

Penderita COVID-19 dapat menular mulai dari 48 jam sebelum *onset* gejala (pre-simptomatik) sampai dengan 14 hari setelah *onset* gejala.⁹ Penularan antar individu terjadi melalui kontak atau *droplet*. *Droplet* merupakan partikel berisi air dengan diameter >5-10 μm . Penularan *droplet* terjadi jika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin), sehingga *droplet* berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat melalui kontak tidak langsung melalui benda yang digunakan oleh orang terinfeksi seperti stetoskop atau termometer.⁸

Patogenesis dan Patofisiologi COVID-19

Protein permukaan SARS-CoV-2 akan menempel pada reseptor *angiotensin*

Alamat Korespondensi email: stephaniejohanes@yahoo.com



converting enzyme 2 (ACE-2) sel *host*. Reseptor ACE-2 banyak diekspresikan di sistem pernapasan, jantung, ileum, ginjal, dan kandung kemih. Di paru, reseptor ACE-2 banyak ditemukan pada sel epitel paru. Setelah protein permukaan SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE-2, virus akan berfusi ke dalam sel tubuh (endositosis) dan melakukan replikasi. Setelah virus masuk dan bereplikasi, infeksi akan terjadi (terutama di sistem pernapasan) meskipun gejala infeksi COVID-19 belum muncul. Pada saat mulai muncul gejala, sistem imun tubuh akan mengeluarkan sitokin, interferon, *tumor necrosis factor*, IFN-beta. Sitokin bersama sel-T akan berusaha mengeliminasi virus.⁹

Manifestasi Klinis COVID-19

Penderita COVID-19 memiliki berbagai gejala. Beberapa gejala yang lebih sering ditemukan antara lain demam (58,66%), batuk (54,52%), dispnea (30,82%), malaise (29,75%), *fatigue* (28,16%), dan adanya sputum/dahak (25,33%). Pasien juga mengeluh gejala pada kulit (20,45%), nyeri kepala (12,17%), dan gejala sistem saraf seperti nyeri kepala, sakit tenggorokan, kehilangan daya penghidu dan perasa (20,82%).¹⁰

Beberapa orang tidak bergejala/asimtomatik (58%), sebaliknya ada yang bergejala berat (14%) seperti sesak hingga saturasi oksigen di bawah 93%, laju pernapasan >30 kali per menit, hingga mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Tingkat keparahan infeksi COVID-19 dipengaruhi usia dan faktor risiko pasien. Kematian lebih banyak ditemukan pada usia lebih dari 70 tahun; pasien yang memiliki komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan obesitas lebih berisiko terkena ARDS dan komplikasi multi-organ.¹⁰

Diagnosis COVID-19

Kasus COVID-19 dapat dibagi menjadi kasus suspek, kasus *probable*, kasus konfirmasi, dan kontak erat.⁸ Pada kasus suspek, ditemukan demam akut > 38°C dan batuk atau terdapat 3 gejala dari tanda akut, yakni: demam, batuk, kelelahan (*fatigue*), sakit kepala, mialgia, nyeri tenggorokan, pilek atau hidung tersumbat, sesak napas, mual/muntah/penurunan nafsu makan, diare, atau penurunan kesadaran. Pada kasus *probable*, pasien harus memenuhi kriteria klinis di atas dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi atau

berkaitan dengan *cluster* COVID-19. Selain itu, kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif ke arah COVID-19, seseorang dengan gejala akut anosmia (kehilangan kemampuan indra penciuman) atau ageusia (kehilangan kemampuan indra perasa) dan tidak ada penyebab lain yang diidentifikasi juga merupakan kondisi-kondisi yang termasuk kasus *probable*. Kasus terkonfirmasi adalah pasien dengan hasil RT-PCR positif/rapid antigen positif. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dapat dengan atau tanpa gejala; biasanya mengeluh demam, batuk, *fatigue*, malaise, diare, hingga sesak napas. Pasien juga mungkin mengeluh nyeri kepala, kejang, penurunan kesadaran, anosmia, dan disgeusia. Pasien termasuk kelompok kontak erat apabila ditemukan riwayat kontak langsung dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 selama 15 menit dengan jarak kurang dari 1 meter, bersentuhan fisik dengan pasien terkonfirmasi, orang yang merawat pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa menggunakan APD yang seharusnya.

Infeksi COVID-19 dikonfirmasi dengan pemeriksaan *swab* RT-PCR. Pemeriksaan *swab* dilakukan pada hari pertama dan kedua, namun jika hari pertama didapatkan hasil positif, tidak perlu diulang pada hari kedua. Pasien tidak bergejala/gejala ringan cukup melakukan isolasi mandiri selama 10 hari ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Pada pasien dengan gejala sedang/berat, *swab*

perlu diulang pada hari ke-10 setelah pasien dinyatakan positif COVID-19. *Swab rapid antigen* juga digunakan sebagai alat diagnosis, sehingga bila pasien dinyatakan positif menggunakan *rapid antigen*, pasien tidak perlu melakukan *swab* RT-PCR. Namun, jika didapatkan hasil negatif pada *rapid antigen* tetapi memiliki gejala COVID-19 atau kontak erat dengan pasien COVID-19, harus dilakukan *swab* RT-PCR. Pemeriksaan-pemeriksaan lain seperti CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, D-dimer, LDH dilakukan sesuai indikasi.⁸

Bangkitan (Seizure)

Definisi Bangkitan dan Epilepsi

Bangkitan adalah kondisi terjadinya *electrical activity* abnormal dan tidak dapat dikendalikan pada otak yang dapat menyebabkan perubahan kesadaran, tingkah laku, memori, dan perasaan. Epilepsi merupakan kelainan otak kronis yang ditandai dengan bangkitan berulang yang tidak dipicu oleh kondisi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan bila terjadi dua kali bangkitan atau lebih dengan selang waktu 24 jam.^{7,11}

Etiologi Bangkitan

Bangkitan dapat disebabkan oleh etiologi yang *provoked* dan *unprovoked*. Bangkitan *provoked* disebabkan oleh hal-hal seperti: ketidakseimbangan elektrolit, toksin (antidepresan dan simpatomimetik), *withdrawal* (*ethanol*, *benzodiazepine*), sepsis,

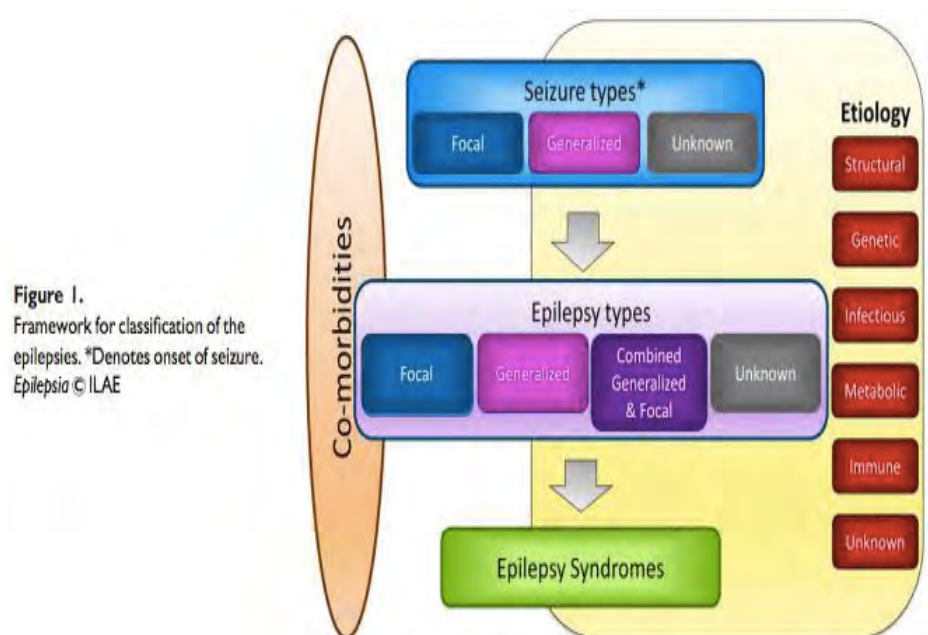


Figure 1. Framework for classification of the epilepsies. *Denotes onset of seizure. Epilepsia © ILAE

Gambar 1. Klasifikasi bangkitan dan epilepsi.¹²



infeksi sistem saraf pusat, cedera kepala, *stroke*, neoplasma, *inflammatory (lupus cerebritis)*, dan demam. Bangkitan *unprovoked* artinya tidak ada penyebab atau faktor lain yang dapat menjadi penyebab atau terjadinya lebih dari 7 hari setelah cedera akut.⁷

Klasifikasi Bangkitan dan Epilepsi

Bangkitan dapat diklasifikasikan menjadi fokal, umum, dan *unknown*. Bangkitan fokal terjadi jika ada *electrical activity* abnormal berasal dari salah satu sisi hemisfer serebri, hal ini dapat menjalar ke sisi lainnya. Pasien yang mengalami bangkitan fokal dapat sadar ataupun tidak sadar. Kejang fokal diasosiasikan dengan adanya *jerking* salah satu ekstremitas (lengan atau tungkai) yang dapat meluas menjadi dua sisi, disebut sebagai kejang bilateral *tonic-clonic*. Kejang umum terjadi jika ada *electrical activity* abnormal pada kedua hemisfer serebri secara bersamaan kemudian menyebar ke jaringan saraf otak lain yang dibuktikan dengan presentasi klinis pasien dan temuan EEG (*electroencephalogram*). Bangkitan umum dapat berupa motor atau non-motor. Kejang umum motorik dapat berbentuk: *tonic-clonic*, *clonic*, *tonic*, *myoclonic*, *myoclonic-tonic-clonic*, *myoclonic-atic*, *atonic*, atau *epileptic spasms*. Sedangkan jenis non-motorik dapat berupa *absence seizures* tipikal atau atipikal atau kejang dengan aktivitas mioklonik atau *eyelid myoclonia*.

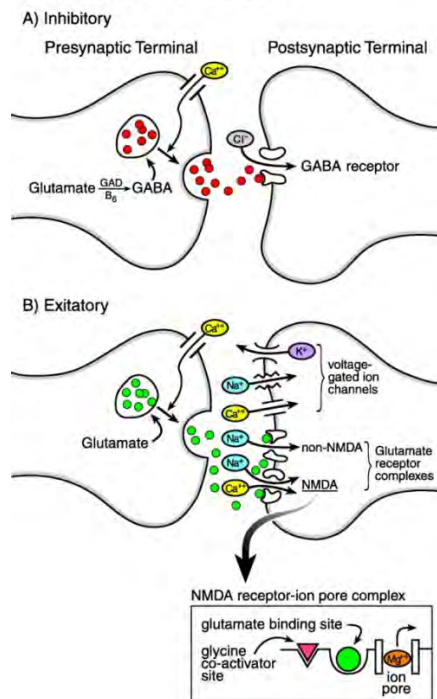
Diagnosis epilepsi harus dimulai dengan menentukan jenis bangkitan, kemudian menetapkan jenis/sindrom epilepsi (Gambar 1).¹¹⁻¹³

Patofisiologi Bangkitan

Setiap orang dapat mengalami bangkitan (*seizure*). Ambang bangkitan dan kerentanan setiap individu berbeda-beda dan dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti obat-obatan, faktor genetik, kelainan elektrolit, kondisi tidur, infeksi, peradangan pada otak, atau cedera.⁷ Pada tingkat seluler, bangkitan dimulai dari eksitasi neuron serebral yang rentan diikuti eksitasi neuron lain di sekitarnya secara bersamaan. Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik yang paling umum, sedangkan GABA (*gamma-aminobutyric acid*) adalah neurotransmitter penghambat/inhibitorik (Gambar 2). Ketidakseimbangan antara eksitasi dan inhibisi membuat aktivitas listrik menjadi tidak normal. Peningkatan aktivitas rangsang atau penurunan inhibisi dapat

menyebabkan bangkitan. Tanda klinis atau gejala bangkitan dapat sesuai dengan fungsi bagian otak yang terkena.^{7,14}

Normal Synaptic Transmission



Gambar 2. Patofisiologi terjadinya bangkitan.¹⁴

COVID-19 dan Bangkitan Epileptik Manifestasi Neurologis COVID-19

Sebagian besar *coronavirus* memiliki kemiripan struktur dan cara menginfeksi *host*; oleh karena itu, mekanisme infeksi jenis *coronavirus* juga dapat diaplikasikan pada SARS-CoV-2. *Neurotropism* umum ditemukan pada *coronavirus*. Satu studi yang meneliti manifestasi neurologis pada pasien COVID-19 mendapatkan bahwa 25% pasien COVID-19 memiliki manifestasi susunan saraf pusat (SSP); antara lain: nyeri kepala (13%), *dizziness* (17%), penurunan kesadaran (8%), gangguan serebrovaskular akut (3%), ataksia (0,5%), dan kejang (0,5%).¹⁵

Pada studi Wang, *et al*, nyeri kepala merupakan manifestasi SSP yang paling sering ditemukan dengan prevalensi 6,5-28%. Pasien lansia dan memiliki penyakit komorbid lebih berisiko menderita penurunan kesadaran atau delirium; pasien dapat datang dengan ensefalopati dan *confusion*. Pada beberapa kasus COVID-19 ditemukan *recurrent transient tonic clonic seizure* tanpa riwayat epilepsi sebelumnya, tanpa riwayat kejang di keluarga.¹⁶

Etiologi dan Patofisiologi Bangkitan pada Pasien COVID-19

Seperti juga pada *coronavirus* lain, SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi SSP. Reseptor ACE2 merupakan jalur masuknya COVID-19 pada *host*. Reseptor ini banyak ditemukan di batang otak, yang antara lain bertanggungjawab terhadap sistem pernapasan dan kardiovaskular. Selain itu, seperti juga pada SARS (*severe acute respiratory syndrome*) dan MERS (*Middle East respiratory syndrome*), SARS-CoV-2 dapat masuk ke otak tanpa reseptor ACE2, yakni melalui traktus olfaktorius.⁴ (Gambar 3)

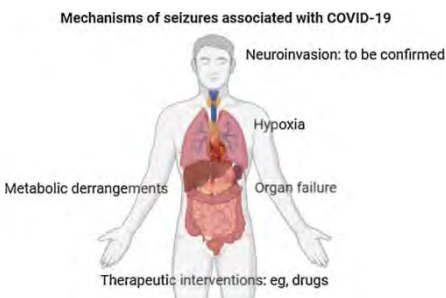
Infeksi SARS-CoV-2 pada otak akan mengaktifkan sel glia untuk melepaskan sitokin pro-inflamasi. Sitokin seperti IL-6 dan TNF- α dapat masuk ke otak melalui transisi aktif dan pasif. Sel endotel pembuluh darah memiliki peran penting terhadap permeabilitas BBB (*blood brain barrier*). COVID-19 merusak integritas BBB, sehingga merusak homeostasis otak dan menyebabkan apoptosis sel. Kerusakan BBB menyebabkan terjadinya migrasi sel darah dan albumin yang akan mengganggu keseimbangan osmotik sistem saraf pusat dan menyebabkan bangkitan/kejang. Penyebab lain yang dapat merusak BBB adalah hipertermia. Kondisi hipertermia juga dapat menyebabkan aktivasi sel glia dan meningkatkan permeabilitas BBB.⁴

Sitokin inflamasi juga menyebabkan kejang karena meningkatkan glutamat dan menurunkan GABA di korteks serebri dan *hippocampus*. Sitokin meningkatkan jumlah kalsium yang masuk ke sel melalui reseptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) dan *N-methyl-D-aspartat* (NMDA), sehingga meningkatkan *hyper-excitability* dan kematian sel. IL-1 β yang dihasilkan oleh mikroglia dan *astrocytes* menghasilkan banyak glutamat pada sinap. Meningkatnya produksi glutamat atau menurunnya reabsorpsi glutamat akan menyebabkan *hyper-excitability*. Selain itu, IL-1 β juga berkontribusi menyebabkan kejang karena menurunkan jumlah GABA.⁴ Infeksi COVID-19 pada batang otak dapat memengaruhi sistem respirasi dan kardiovaskular serta menyebabkan hipoksia berat. Hipoksia dan inflamasi pada *hippocampus* dan korteks serebri memicu bangkitan epileptik.^{4,15,16}



Studi juga menyebutkan adanya gangguan keseimbangan elektrolit pada pasien COVID-19. Infeksi COVID-19 menyebabkan penurunan natrium, kalium, magnesium, dan kalsium; sedangkan bangkitan/kejang sering terjadi pada pasien hiponatremia, hipokalsemia, dan hipomagnesemia. Deteksi dini dan koreksi elektrolit penting untuk mengendalikan bangkitan/kejang dan mencegah kerusakan otak permanen.⁴

Risiko Bangkitan pada Pasien COVID-19



Gambar 4. Faktor yang berperan dalam memicu bangkitan.¹⁵

Faktor risiko pasien yang dapat menyebabkan bangkitan epileptik belum diketahui pasti. Namun, mekanisme bangkitan pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh hipoksia, kelainan metabolik, kegagalan pada organ, dan kerusakan serebri (Gambar 4).¹⁵ Amir, *et al*, meneliti 6.147 kasus penderita COVID-19 di Iran pada periode 19 Februari hingga 2 Juni 2020. Pada periode tersebut, 5 orang mengalami kejang *tonic-clonic* (*seizure rate* 0,08%). Kelima

pasien tersebut tidak memiliki kondisi epilepsi sebelumnya dan seluruh pasien dalam kondisi hipoksemia berat hingga memerlukan ventilator.¹⁷

Risiko Terinfeksi COVID-19 pada Pasien Epilepsi

The Center for Disease Control and Prevention (CDC) menyatakan bahwa komorbid penyakit neurologi, termasuk epilepsi menjadi faktor risiko COVID-19.²⁰ Namun, sampai saat ini belum ada penelitian apakah pasien epilepsi lebih berisiko dibandingkan orang tanpa epilepsi. Beberapa kondisi seperti kebiasaan merokok, obesitas, diabetes, penyakit jantung, penyakit paru, dan kanker merupakan faktor risiko untuk COVID 19, oleh karena itu komorbiditas tersebut penting diperhatikan pada pasien epilepsi.¹⁹

Pre-existing Epilepsi dan COVID-19

Pengaruh infeksi COVID-19 pada pasien epilepsi masih belum diketahui secara pasti. Pada penelitian Ali, *et al*,²¹ yang melibatkan 37.968 pasien, 82 pasien memiliki kondisi *pre-existing* epilepsi. Pasien *pre-existing* epilepsi secara signifikan (*odds ratio*=27; *p*=0,0001) lebih sering datang dengan manifestasi klinis kejang dibandingkan dengan yang tidak memiliki kondisi epilepsi. Pasien epilepsi lebih jarang datang dengan keluhan batuk, namun lebih sering dengan keluhan gastrointestinal (muntah, anoreksia). *Breakthrough seizure* sering ditemukan pada pasien dengan kondisi epilepsi sebelumnya. Terjadi penurunan

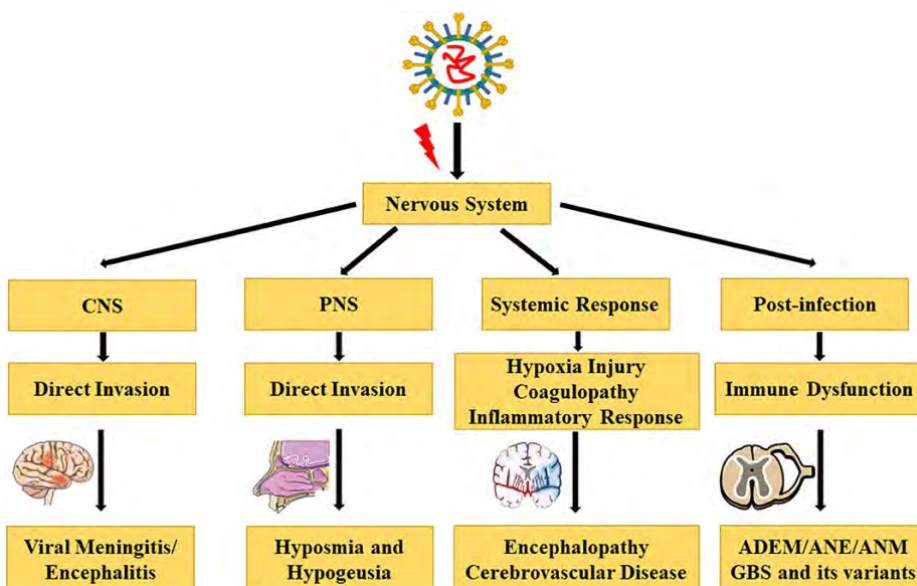
ambang kejang pada pasien COVID-19 tanpa adanya reaksi inflamasi, sehingga pada pasien COVID-19 dapat muncul kejang pertama kali, status epileptikus, ataupun kembali kejang pada pasien epilepsi yang terkontrol.²⁰ Pasien epilepsi memiliki *case fatality rate* 9,2% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa epilepsi.¹⁹

Pasien epilepsi penting untuk tetap terkontrol, terutama selama pandemi COVID-19. Mortalitas pasien epilepsi lebih tinggi pada pasien yang tidak terkontrol dibandingkan dengan pada yang terkontrol. Kejang dapat menyebabkan malnutrisi dan akan menyebabkan terganggunya sistem imun. Pasien dengan kejang tidak terkontrol juga dapat berpotensi menularkan COVID-19 pada pasien lain saat di IGD. Selain itu, pasien dengan kejang tidak terkontrol, terutama status epileptikus, akan membutuhkan sedasi dan ventilator yang terkadang masih menjadi masalah di beberapa fasilitas kesehatan karena kurangnya jumlah ventilator.¹⁹

Terapi Kejang pada Pasien COVID-19

Apabila pasien COVID-19 mengalami kejang atau status epileptikus, terapi harus segera dimulai. Pada kondisi tersebut, harus diidentifikasi kemungkinan penyebab kejang agar segera diatasi (hipoksia, metabolik, elektrolit). Selain itu, perlu segera diberikan obat anti-kejang untuk mencegah kejang berkepanjangan dan untuk mencegah terjadinya kejang kembali. Pada terapi anti-kejang, faktor seperti interaksi obat, efek samping, dan kondisi pasien seperti usia, fungsi ginjal, hepar, jantung, perlu dipertimbangkan.¹⁵

Interaksi antara obat antiepilepsi dan obat yang sering digunakan pada pasien COVID-19 juga perlu dipertimbangkan karena dapat mengakibatkan toksisitas, kegagalan terapi, meningkatnya risiko efek samping, dan dapat meningkatkan frekuensi bangkitan (Gambar 5). Sebagai contoh, kombinasi *carbamazepine* dengan *lopinavir/ritonavir* (LPV/r) atau *atazanavir* (ATV) akan menurunkan konsentrasi LPV/r atau ATV dan meningkatkan konsentrasi *carbamazepine* karena terjadinya inhibisi CYP3A4. Meningkatkan dosis tidak direkomendasikan karena dosis tinggi LPV/r dapat meningkatkan risiko toksisitas pada hepar dan gastrointestinal.^{22,23}



Gambar 3. Patofisiologi COVID-19 pada SSP.¹⁷



TINJAUAN PUSTAKA



SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Penyakit ini memiliki gejala dominan pada saluran pernapasan, namun ditemukan pula gejala neurologis seperti kejang dan epilepsi.

Kejang pada pasien COVID-19 disebabkan oleh sitokin inflamasi dan kondisi hipertermia yang merusak integritas BBB. Rusaknya integritas BBB menyebabkan gangguan osmolaritas dan memicu kejang. Selain itu, sitokin inflamasi juga memicu terjadinya ketidakseimbangan neurotransmitter glutamat dan GABA pada *hippocampus* dan korteks serebri.

Manifestasi kejang pada pasien COVID-19 tidak sering (*seizure rate* 0,08%). Namun, pasien yang memiliki epilepsi sebelum terkena COVID-19 (*pre-existing*) lebih sering datang dengan manifestasi klinis kejang dibandingkan dengan pasien tanpa epilepsi. Keluhan respiratorik lebih jarang ditemukan pada pasien epilepsi, gejala gastrointestinal yang lebih sering ditemukan. Pasien epilepsi dengan COVID-19 memiliki *case fatality rate* 9,2% lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 bukan epilepsi. *Breakthrough seizure* juga sering ditemukan pada pasien epilepsi sebelumnya. Pasien epilepsi disarankan tetap terkontrol karena angka mortalitas pasien epilepsi tidak terkontrol lebih besar.

Terapi kejang pada pasien COVID-19

Drugs reported (constantly updated): ATV, atazanavir; DRV/c, darunavir/cobicistat LPV/r, lopinavir/ritonavir; RDV, remdesivir/GS-5734; FAVI, favipiravir; CLQ, chloroquine; HCLQ, hydroxychloroquine; NITA, nitazoxanide; RBV, ribavirin; TCZ, tocilizumab; IFN-β-1a; interferon β-1a; OSV, oseltamivir.

	ATV	*DRV/c ¹	*LPV/r	RDV ²	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ ³	IFN-β-1a ⁴	OSV
Brivaracetam	↔	↔	↓	↔	↔	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Carbamazepine	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↔
Cannabidiol	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Cenobamate	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clonazepam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eslicarbazepine	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Ethosuximide	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Felbamate	↓	↓	↓	↔	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Gabapentin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lacosamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepine	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Perampanel	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Phenytoin	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↑	↔	↓	↔	↔
Phenobarbital	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Pregabalin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Primidone	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↔
Retigabine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rufinamide	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Sulthiame	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tiagabine	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vigabatrin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

*Should not be administered without booster drug (ritonavir or cobicistat).

↑ Potential increased exposure of the co-medication;

↓ Potential decreased exposure of the co-medication;

↗ Potential increased exposure of COVID drug;

↘ Potential decreased exposure of COVID drug;

↔ No significant effect;

▼ One or both drugs may cause QT and/or PR prolongation.

Red	Drugs should not be co-administered.
Orange	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
Yellow	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional acts/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
Green	No clinically significant interaction expected.

Gambar 5. Daftar interaksi obat COVID-19 dengan obat antiepilepsi²²

diutamakan untuk mengatasi kondisi pemicu kejang seperti kondisi hipoksia, kelainan metabolisme, dan gangguan elektrolit. Selain itu, obat antikejang penting diberikan

untuk mencegah kejang berulang. Perlu juga diperhatikan kemungkinan interaksi obat antara obat antiepilepsi dan obat-obatan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Coronavirus [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>
- World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) events as they happen [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- World Health Organization. Novel coronavirus [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus>
- Nikbakht F, Mohammadkhanzadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102535.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-9.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206.
- Huff JS, Murr N. Seizure. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>
- Pedoman pencegahan dan pengendalian CORONA VIRUS DISEASE (COVID-19). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
- da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Jr LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: Systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):377-82. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4.
- Types of seizures | Epilepsy | CDC [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/epilepsy/about/types-of-seizures.htm>
- Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current classification of seizures and epilepsies: Scope, limitations and recommendations for future action. *Cureus* [Internet]. 12(9): e10549. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575300/>
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [Internet]. 2017 [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationOfEpilepsies_Scheffer_et_al-2017-Epilepsia.pdf



TINJAUAN PUSTAKA



14. Stafstrom CE. Back to basics: The pathophysiology of epileptic seizures: A primer for pediatricians. *Pediatr Rev.* 1998;19(10):342–51.
15. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020;79:49–52.
16. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: A review article [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10072-020-04486-3.pdf>
17. Yu H, Sun T, Feng J. Complications and pathophysiology of COVID-19 in the nervous system. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 17];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.573421/full>
18. Lima FS de, Issa N, Seibert K, Davis J, Wlodarski R, Klein S, et al. Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(5):565–6.
19. Emami A, Fadakari N, Akbari A, Lotfi M, Farazdaghi M, Javanmardi F, et al. Seizure in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3057–61.
20. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020;108:107122.
21. Asadi-Pooya AA, Emami A, Akbari A, Javanmardi F. COVID-19 presentations and outcome in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(6):624–8.
22. Desai I, Manchanda R, Kumar N, Tiwari A, Kumar M. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: Exploring past to understand present. *Neurol Sci.* 2021;42(3):773–85. doi: 10.1007/s10072-020-04964-8.
23. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology* 2020;95(10):1417–25.
24. Russo E, Iannone L. Clinically relevant drug-drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 17]. Available from: https://www.ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf
25. Firat O, Yalçın N, Demirkan K. COVID-19 & antiepileptic drugs: Should we pay attention? *Seizure.* 2020;80:240–1.