



# Sindrom *Guillain-Barre* sebagai Gejala COVID-19 dan Potensi Efek Samping Pasca-Vaksinasi COVID-19

Joanesa Della Felista, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

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

## ABSTRAK

COVID-19 adalah penyakit infeksi virus SARS-CoV-2. Gejala umum COVID-19 adalah pada saluran pernapasan, namun dapat ditemukan gejala neurologis antara lain sindrom *Guillain-Barré* (GBS). Hingga saat ini prevalensi kasus GBS pada pasien COVID-19 sekitar 0,15%. Selain itu, GBS juga dapat merupakan salah satu efek samping setelah pemberian vaksin COVID-19. Insiden GBS lebih banyak pada penerima vaksin *viral vector* (0,38/100.000 dosis) dibandingkan penerima vaksin mRNA (0,18/100.000 dosis). Hingga saat ini belum ada laporan kasus GBS pasca-vaksinasi berbasis protein. Hampir semua kasus GBS baik yang menerima vaksin berbasis mRNA maupun *viral vector* menunjukkan respons baik terhadap terapi IVIg.

**Kata kunci:** COVID-19, sindrom *Guillain-Barré*, vaksinasi

## ABSTRACT

COVID 19 is primarily a respiratory viral infection, but there are reports of neurological symptoms among patients; one of the accompanying neurological symptoms is Guillain-Barré Syndrome (GBS). Its prevalence among COVID 19 patients is approximately 0.15%. GBS is also reported as a side effect after COVID vaccinations. Its incidence is greater among viral vector vaccine recipients (0.38/100.000 doses) as compared to mRNA vaccine recipients (0.18/ 100.000 doses). No GBS case was reported after protein-based vaccine administration. The majority of cases responded well after IVIg therapy. **Joanesa Della Felista, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Guillain-Barre Syndrome as COVID-19 Symptom and as a Potential Side Effect after COVID-19 Vaccination**

**Keywords:** COVID-19, Guillain-Barre syndrome, vaccination

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

*Coronavirus disease* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2).<sup>1</sup> *Outbreak* COVID-19 dimulai sejak Desember 2019 dan ditetapkan sebagai pandemi pada Maret 2020. Berdasarkan data *Our World in Data*, kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia per 2 November 2021 adalah sebanyak 4,25 juta kasus.<sup>2</sup> Sebagian besar penderita COVID-19 mengalami gejala penyakit pernapasan ringan hingga sedang, seperti sesak, batuk kering, kelelahan, dan demam. Lanjut usia (lansia) dengan penyakit komorbid seperti penyakit jantung, diabetes, penyakit pernapasan kronis, atau kanker, memiliki risiko gejala yang lebih berat.<sup>1</sup>

*Coronavirus* paling umum menyebabkan infeksi sistemik dengan komplikasi pernapasan, tetapi juga dapat menyebabkan gejala

neurologis seperti nyeri kepala, mual-muntah, mialgia, anosmia, ageusia, dan gangguan kesadaran.<sup>3</sup> Infeksi COVID-19 juga telah dikaitkan dengan *stroke*, meningoensefalitis, ensefalomielitis diseminata akut, dan *Guillain-Barré syndrome* (GBS).<sup>4</sup>

GBS adalah poliradikuloneuropati akut diperantarai reaksi imun yang ditandai dengan berbagai derajat kelemahan anggota badan dan/atau saraf kranial, hilangnya refleks tendon dalam, gejala sensorik, dan disautonomia karena demielinisasi saraf perifer dan/atau kerusakan aksonal.<sup>5</sup> GBS biasanya didahului oleh infeksi virus.<sup>3</sup> Sekitar  $\frac{2}{3}$  kasus GBS didahului oleh infeksi saluran pernapasan atas atau enteritis.<sup>5</sup>

Vaksin juga telah dikaitkan dengan patogenesis GBS dan diduga sebagai salah satu pemicu GBS. Hubungan vaksin dengan GBS pertama kali dilaporkan pada tahun 1976

ketika terjadi peningkatan risiko GBS di antara individu yang menerima vaksin flu babi.<sup>6</sup> Saat vaksin COVID-19 sedang gencar dilakukan di seluruh dunia, pada bulan Februari 2021 telah dilaporkan kasus pertama GBS pasca-vaksinasi COVID-19 BNT162b2.<sup>7</sup> Oleh karena itu, risiko GBS pada pasien COVID-19 dan sebagai salah satu gejala pasca-vaksinasi COVID-19 penting dipelajari agar dapat ditangani dengan baik.

### CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

COVID-19 merupakan infeksi pernapasan yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Pandemi COVID-19 berawal dari Wuhan, Cina, sejak bulan Desember 2019 dan dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada Maret 2020.<sup>1</sup>

### Diagnosis

Kasus COVID-19 terdiri dari 4 jenis, yaitu kasus suspek, kasus *probable*, kasus konfirmasi, dan kontak erat. Kasus suspek adalah jika

**Alamat Korespondensi** email: dellafelista07@gmail.com



## TINJAUAN PUSTAKA



ada demam akut  $>38^{\circ}\text{C}$  dan batuk atau terdapat 3 dari gejala akut sebagai berikut, yaitu demam, batuk, kelelahan (*fatigue*), nyeri kepala, mialgia, nyeri tenggorokan, pilek atau hidung tersumbat, sesak napas, mual/muntah, penurunan nafsu makan, diare, atau penurunan kesadaran. Kasus *probable* merupakan pasien dengan gejala infeksi saluran pernapasan atas (ISPA) berat dan gambaran klinis mengarah pada COVID-19, namun belum ada hasil pemeriksaan RT-PCR. Kasus *probable* harus memenuhi kriteria klinis seperti pada kasus suspek ditambah memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi atau berkaitan dengan *cluster* COVID-19. Kriteria lain kasus *probable* adalah kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif COVID-19, seseorang dengan gejala akut anosmia atau ageusia dan tidak ada penyebab lain yang diidentifikasi. Kasus terkonfirmasi adalah pasien yang telah dinyatakan positif COVID-19 dari tes RT-PCR. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dapat asimtomatik. Keluhan umumnya demam, batuk, *fatigue*, malaise, diare, hingga sesak napas. Pasien juga mungkin mengeluh nyeri kepala, kejang, penurunan kesadaran, anosmia, dan disgeusia. Kelompok kontak erat apabila ditemukan riwayat kontak muka dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi COVID-19 selama 15 menit dengan jarak kurang dari 1 meter, bersentuhan fisik dengan pasien terkonfirmasi, orang yang merawat pasien COVID-19 tanpa APD yang seharusnya.<sup>8</sup>

### SINDROM GUILLAIN-BARRE

#### Definisi

Sindrom *Guillain-Barré* (GBS) adalah gangguan inflamasi akut saraf perifer yang mengakibatkan kelumpuhan parah dan terkadang berlangsung lama. Sekitar sepertiga pasien mengalami gagal napas yang memerlukan perawatan intensif di unit perawatan intensif (ICU) dan ventilasi.<sup>12</sup> Sindrom *Guillain-Barré* adalah penyebab paling umum kelumpuhan flaksid akut di seluruh dunia. Kebanyakan pasien datang dengan riwayat penyakit seperti infeksi saluran pernapasan atas sebelum timbulnya kelemahan motorik progresif. Sebuah meta-analisis melaporkan insiden tahunan GBS bervariasi antara 1,1 dan 2,66 per 100.000 kasus.<sup>13</sup>

#### Etiologi dan Epidemiologi

GBS termasuk jarang terjadi. Insiden GBS

adalah 0,4 hingga 2 per 100.000 orang.<sup>14</sup> Beberapa infeksi berhubungan dengan sindrom *Guillain-Barré*, yang paling umum adalah infeksi *Campylobacter jejuni*. Pada sindrom *Guillain-Barré* terkait *Campylobacter jejuni*, terdapat bukti kuat mimikri molekuler antara saraf dan antigen mikroba.<sup>13</sup> Selain *Campylobacter jejuni*, 5 patogen lain yang dapat menyebabkan GBS, yaitu *cytomegalovirus*, virus hepatitis E, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr, dan virus Zika.<sup>6</sup>

#### Klasifikasi

Sindrom *Guillain-Barré* (GBS) dapat diklasifikasikan menjadi *acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy* (AIDP) dan *acute motor axonal neuropathy* (AMAN), tergantung lokasi antigen target.<sup>13</sup>

Tipe lain GBS adalah *Miller Fisher Syndrome* (MFS) yang memiliki gejala oftalmoplegia, ataksia, dan arefleksia tanpa kelemahan. Sebagian besar pasien MFS memiliki setidaknya dua gejala tersebut, protein CSF meningkat dan karakteristik autoantibodi.

#### Manifestasi Klinis

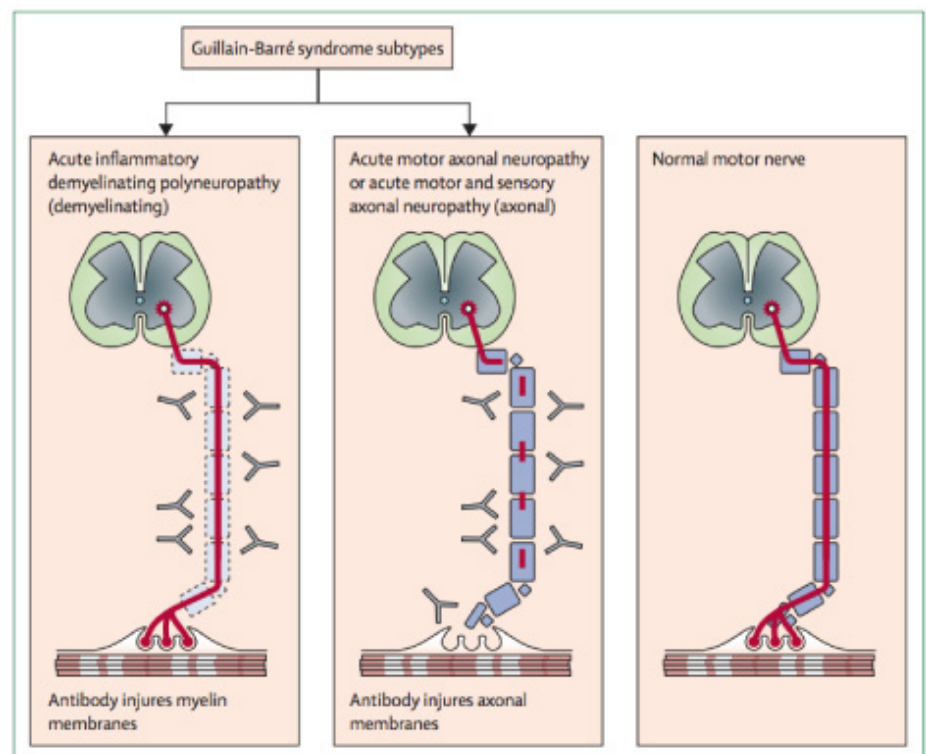
Gejala awal GBS yang paling umum adalah *acroparesthesia*, yaitu rasa kesemutan, terbakar atau mati rasa atau kaku pada tangan dan kaki,

terutama jari tangan dan kaki dengan sedikit kehilangan sensori objektif.<sup>15</sup> Kelemahan bilateral progresif adalah gejala utama yang khas pada sebagian besar sindrom *Guillain-Barré*.<sup>16</sup> Dalam beberapa hari, kelemahan terjadi dalam "pola menaik" (*ascending*) yang simetris. Selain kelemahan, pasien mengalami hipo atau arefleksia dalam beberapa hari pertama atau dalam satu minggu. Kelemahan dapat asimetris, dan kehilangan sensorik juga dapat bervariasi. Keterlibatan saraf wajah terjadi pada hingga 70% kasus, disfagia pada 40%, dapat dijumpai oftalmoplegia, ptosis, atau keduanya (5%). Gangguan pendengaran, papilledema, dan kelumpuhan pita suara lebih jarang terjadi.<sup>15</sup> Selama fase progresif, 20-30% pasien mengalami gagal napas dan membutuhkan ventilasi di unit perawatan intensif (ICU).<sup>16</sup>

### COVID-19 DAN SINDROM GUILLAIN-BARRE

#### Kejadian

Sejak pandemi berlangsung, diketahui ada peningkatan abnormal jumlah pasien GBS, prevalensi lebih tinggi pada pasien usia lebih lanjut (usia rata-rata 60 tahun) dibandingkan pada kasus sebelum pandemi (usia rata-rata 40 tahun).<sup>29</sup> Prevalensi GBS adalah sekitar 0,15% dari seluruh kasus COVID-19.<sup>20</sup> Sebuah penelitian kasus GBS pada 38 pasien COVID-19



Gambar. Subtipe sindrom *Guillain-Barré*.<sup>16</sup>



melaporkan bahwa usia pasien berkisar antara 23 dan 77 tahun (rata-rata  $59 \pm 12$ ), 63,2% laki-laki. GBS ditemukan pada kasus ringan (78,9%), berat (13,2%), ataupun kritis (7,9%).<sup>27</sup>

Hampir 66% kasus GBS merupakan varian AIDP; usia rata-rata pasien AIDP adalah  $62 \pm 9,9$  tahun,  $58 \pm 17,3$  tahun untuk AMAN/AMSAN dan  $48 \pm 15,1$  tahun untuk MFS.<sup>30</sup>

### Patofisiologi

Perlekatan SARS-CoV-2 ke permukaan sel dimediasi oleh protein *spike* (S), yang mengikat *angiotensin-converting enzyme* 2 dan gangliosida mengandung residu asam sialat, termasuk residu GalNAc dari GM1.<sup>21</sup> Mekanisme GBS adalah adanya reaksi autoimun, yaitu antibodi patogen memiliki kemiripan dengan struktur protein komponen saraf perifer. Kemiripan ini disebut "mimikri molekuler", yaitu adanya kesamaan urutan antara peptida asing dan peptida pada tubuh penderita.<sup>3</sup> Mekanisme ini didukung dengan tes antibodi gangliosida pada 28 pasien; antibodi gangliosida serum ditemukan positif pada 2 kasus (7%), satu di setiap kelompok (AIDP dan non-AIDP/varian lain). Antibodi IgG GD1b positif pada sub tipe MFS kasus GBS, sedangkan GM2 IgM, IgG positif pada varian AIDP.<sup>30</sup> Penelitian pada 50 pasien COVID-19 menunjukkan tidak ada pasien yang memiliki PCR positif untuk SARS-CoV-2 di cairan otak (LCS/CSF). Tidak adanya bukti infeksi aktif ketika pasien mengalami GBS mendukung mekanisme dimediasi sistem imun sebagai patofisiologi yang paling mungkin pada GBS terkait SARS-CoV-2.<sup>30</sup>

Pada sebagian besar kasus, saat timbulnya gejala GBS adalah saat terjadi infeksi (parainfeksi) dibandingkan pasca-infeksi.<sup>27</sup> Hal ini mungkin karena mimikri molekuler yang secara khusus memengaruhi sistem saraf sebelum sistem pernapasan. Penjelasan lain adalah sebagai efek neuropatogenik virus langsung pada sistem saraf.<sup>28</sup> Mekanisme kerusakan saraf mungkin difasilitasi oleh aktivasi sel T dan pelepasan mediator inflamasi oleh makrofag. Mekanisme parainfeksi untuk GBS yang dimediasi respons hiperinflamasi umum pada COVID-19 dilaporkan karena gejala akut tumpang tindih dengan timbulnya GBS tetapi autoantibodi tidak terdeteksi, sedangkan pola elektrodiagnostik serupa dengan kasus GBS khas.<sup>30</sup>

### Perjalanan Klinis

Sebuah studi menunjukkan bahwa gejala neurologis GBS mulai terlihat  $11 \pm 6,5$  hari setelah infeksi COVID-19.<sup>21</sup> Selang waktu tercepat dari munculnya gejala COVID-19 hingga muncul gejala neurologis adalah 3 hari dan terlama adalah 24 hari.<sup>3</sup> Laporan sebelumnya menunjukkan gejala pernapasan timbul sebelum atau bersamaan dengan timbulnya gejala neurologis.<sup>22</sup> Sebuah penelitian lain pada 16 pasien menunjukkan waktu rata-rata timbulnya gejala neurologis adalah 5 hari (1,5-10 hari).<sup>21</sup>

Gejala paling umum sebelum timbul GBS adalah ageusia dan hiposmia. Gangguan saraf kranial terkait neuropati demielinasi perifer sangat jarang dan hanya mengenai 5% kasus umum, namun diamati pada 47% pasien COVID-19.<sup>29</sup> Gejala GBS pada COVID-19 umumnya berupa parestesia ekstremitas atau nyeri dan kelemahan ekstremitas; lebih dari sepertiga kasus membutuhkan ventilasi mekanis.<sup>21</sup>

GBS dapat menjadi satu-satunya gejala pada kasus COVID-19. Dari Italia dilaporkan kasus pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan RT-PCR positif datang dengan kelemahan kedua tungkai yang berkembang cepat menjadi tetraplegia dalam tiga hari. Keluhan batuk dan demam disangkal. Pemeriksaan radiologi foto toraks tidak menunjukkan kelainan. Pada pemeriksaan ditemukan kelemahan tungkai atas dan bawah, penurunan sensitivitas proprioseptif, hipoestesia terhadap sentuhan ringan dan tusukan jarum pada keempat ekstremitas, serta hilangnya refleks tendon dalam.<sup>41</sup>

Penelitian pada 5 penderita COVID-19 dengan gejala GBS menunjukkan gejala awal adalah kelemahan ekstremitas bawah dan parestesia pada empat pasien dan diplegia wajah diikuti ataksia dan parestesia pada satu pasien. Tetraparesis flaksid atau tetraplegia berkembang dalam 36 jam sampai 4 hari pada empat pasien. Tiga pasien membutuhkan ventilasi mekanik.<sup>22</sup>

Penelitian laboratorik pada pasien COVID-19 dengan GBS menunjukkan antibodi anti-gangliosida positif pada 5 pasien dan negatif pada 26 pasien. Kadar protein cairan otak (LCS/CSF) normal pada 4 pasien dan meningkat pada 24 pasien. Selain itu, jumlah leukosit di

CSF normal pada semua pasien.<sup>3</sup> Rata-rata kadar protein total CSF tertinggi terdapat pada pasien dengan varian AMAN/AMSAN ( $103,1 \pm 52,9$ ) dan AIDP-GBS ( $101 \pm 61,6$  mg/dl). Disosiasi sitoalbumin ditemukan pada 36 pasien (72%), 26 di antaranya AIDP (72%) dan 10 varian lain (28%).<sup>30</sup>

### Tata Laksana

Tata laksana kasus COVID-19 dengan GBS sama seperti kasus GBS pada umumnya. Sebuah penelitian pasien COVID-19 dengan GBS menggunakan IVIG 2g/kg dosis total selama 5 hari. Setelah perawatan 4 minggu, dua pasien tetap membutuhkan ventilasi mekanis di unit perawatan intensif, dua menjalani terapi fisik karena paraplegia flaksid dan gerakan ekstremitas atas minimal, satu dipulangkan dan dapat berjalan mandiri.<sup>22</sup> Penelitian lain pada 73 pasien COVID-19 dengan GBS yang diterapi imunoglobulin intravena (IVIG) menunjukkan perbaikan klinis dengan remisi parsial atau lengkap pada 72,1% pasien, 10,3% kasus tidak menunjukkan perbaikan, 11,8% kasus masih memerlukan perawatan perawatan kritis, dan 5,8% meninggal.<sup>23</sup>

### SINDROM GUILLAIN BARRE PASCA-VAKSINASI COVID-19

Secara umum, vaksin sangat jarang dikaitkan dengan GBS, namun pada tahun 1976 sebuah laporan menyatakan adanya peningkatan insiden GBS setelah vaksinasi flu babi.<sup>24</sup> Terdapat penelitian yang menunjukkan risiko GBS sekitar 1-2 kasus per juta dosis vaksin influenza.<sup>24</sup> Hubungan antara vaksinasi dan GBS juga dilaporkan terdapat pada rabies, vaksin influenza H1N1, vaksin polio oral, difteri, dan vaksin toksoid tetanus, imunisasi meningokokus.<sup>7</sup>

Hingga saat ini laporan GBS pasca-vaksinasi COVID-19 hanya terjadi pada pemberian vaksin *viral vector* dan vaksin mRNA; belum ada laporan GBS pasca-vaksinasi dengan vaksin berbasis protein. The Modern Humanities Research Association (MHRA) menyatakan bahwa 6 dari 42.917 pasien mengalami gejala GBS setelah mendapat vaksin ChAdOx1, yaitu vaksin berbasis *viral vector*.<sup>25</sup> Penelitian lain menunjukkan insiden GBS pasca-vaksinasi berbasis *viral vector* adalah 0,38/100.000 dosis, sedangkan insiden GBS setelah vaksinasi dengan vaksin mRNA adalah 0,18/100.000 dosis.<sup>40</sup>



## TINJAUAN PUSTAKA



Dalam *database Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* telah dilaporkan penyakit autoimun yang timbul setelah vaksinasi dengan vaksin mRNA berupa ensefalomielitis diseminata akut (6 kasus), mielitis transversa (9 kasus), kelumpuhan wajah (190 kasus), GBS (32 kasus). Pada kasus GBS, antibodi anti-gangliosida ditemukan positif; menunjukkan adanya proses autoimun yang menyebabkan sindrom tersebut.<sup>33</sup>

Saat ini masih belum dapat disimpulkan adanya hubungan signifikan antara vaksinasi COVID-19 dan GBS. Berdasarkan perkiraan kejadian tahunan, 900-2.200 per 1 miliar orang diperkirakan dapat mengalami gejala GBS dalam 6 minggu setelah vaksin dosis tunggal, dan 1.500-3.700 orang per 1 miliar akan terkena dampak yang sama dalam periode 10 minggu setelah vaksin dosis kedua.<sup>37</sup>

Pada kasus-kasus gejala GBS pasca-vaksinasi COVID-19, baik dengan vaksin mRNA maupun *viral vector*, ditemukan interval antara vaksinasi hingga timbulnya gejala berkisar antara 7-12 hari. Gambaran klinis yang umum adalah kelemahan bertahap tungkai bawah bilateral

didahului parestesia dan mati rasa, juga diplegia dan parestesia wajah yang parah. Pada pemeriksaan laboratorium semua kasus ditemukan kadar protein cairan serebrospinal yang meningkat, elektrodiagnostik menunjukkan demielinasi.

Pada satu pasien yang menerima vaksin *viral vector*, gejala GBS muncul dalam 4 minggu pasca-vaksinasi dengan gejala kelemahan simetris bifasial dan arefleksia tungkai tanpa kelemahan anggota gerak atas, leher, atau mata, parestesi distal pada awal kelemahan dan disosiasi sitoalbumin cairan serebrospinal (LCS).<sup>34</sup>

Prognosis hampir semua kasus baik, dengan respons yang baik terhadap terapi IVIG atau perbaikan spontan.<sup>26</sup> Sebuah laporan kasus GBS pasca-pemberian vaksin berbasis *viral vector* menyatakan bahwa pasien menunjukkan perbaikan cepat setelah pemberian IVIG 2g/kg selama 5 hari. Kelemahan wajah benar-benar sembuh, fungsi pernapasannya tetap stabil. Pasien sudah dapat mandiri dan diperbolehkan pulang.<sup>37</sup> Kasus lain pasien GBS pasca-vaksinasi dengan

vaksin mRNA tidak menunjukkan tanda-tanda gangguan pernapasan. Setelah terapi IVIG, pasien menunjukkan sedikit peningkatan kekuatan ekstremitas atas dan bawah.<sup>33</sup>

### SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Gejala umum COVID-19 adalah pada saluran pernapasan, namun dapat ditemukan gejala neurologis antara lain Sindrom *Guillain-Barré* (GBS). Hingga saat ini prevalensi kasus GBS pada pasien COVID-19 sekitar 0,15%.

GBS juga dapat merupakan salah satu efek samping setelah pemberian vaksin COVID-19. Insiden GBS lebih banyak pada penerima vaksin *viral vector* (0,38/100.000 dosis) dibandingkan penerima vaksin mRNA (0,18/100.000 dosis). Hingga saat ini belum ada laporan kasus GBS pasca-pemberian vaksin berbasis protein. Hampir semua kasus baik penerima vaksin berbasis mRNA maupun *viral vector* menunjukkan respons baik terhadap terapi IVIG.

### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Coronavirus [Internet]. [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
2. Our World in Data. Coronavirus pandemic (COVID-19) - the data [Internet]. [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data?country=~IDN>
3. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: An overview of the reports. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3149-56. doi: 10.1007/s10072-020-04693-y.
4. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: A systematic review. *J Neurol.* 2020;267(11):3135-53.
5. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: New infection, old complication? *J Neurol.* 2020;267(7):1877-9.
6. Trimboli M, Zoleo P, Arabia G, Gambardella A. Guillain-Barré syndrome following BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Neurol Sci.* 2021;42(11):4401-4402. doi: 10.1007/s10072-021-05523-5.
7. Waheed S, Bayas A, Hindi F, Rizvi Z, Espinosa PS. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus.* 2021;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426.
8. Pedoman pencegahan dan pengendalian corona virus disease (COVID-19). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
9. Yuki K, Fujjogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
10. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior 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. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2021;133(7):377-82.
11. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics* 2021;172:112752.
12. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: Let's not leap to associations. *Brain* 2021;144(2):357-60.
13. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2021;397(10280):1214-28.
14. Nguyen TP, Taylor RS, Boyle AGB. Guillain Barre syndrome (nursing). StatPearls Publishing; 2021.
15. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clinics* 2013;31(2):491-510.
16. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2016;388(10045):717-27.
17. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: A review article. *Neurol Sci.* 2020;41:1667-71.
18. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118063.
19. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8-12.
20. Palaiodimos L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré



syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3517–29.

21. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, et al. COVID-19–associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle & Nerve* 2020;62(4):485-91.
22. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-6.
23. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: An up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268(4):1133-70.
24. Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243629.
25. García-Grimshaw M, Michel-Chávez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernández-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, et al. Guillain-Barré syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Immunol.* 2021;230:108-18.
26. Bonifacio GB, Patel D, Cook S, Purcaru E, Couzins M, Domjan J, et al. Bilateral facial weakness with paraesthesia variant of Guillain-Barré syndrome following Vaxzevria COVID-19 vaccine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2022 Mar;93(3):341-342. doi: 10.1136/jnnp-2021-327027.
27. Zito A, Alfonsi E, Franciotta D, Todisco M, Gastaldi M, Ramusino MC, et al. COVID-19 and Guillain-Barré syndrome: A case report and review of literature. *Frontiers in Neurology* 2020;11:909.
28. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. *Muscle & Nerve* 2020;62(3):54-7.
29. Gittermann LT, Feris SV, von Oetinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults: A systematic review. *Neurología (English Edition)* 2020;35:646–54.
30. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, et al. Guillain Barré syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systemic review of case report and case series. *J Neurol Sci.* 2021;420:117263. doi: 10.1016/j.jns.2020.117263.
31. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:111–6.
32. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, et al. Side effects of mRNA-based and viral vector-based COVID-19 vaccines among German healthcare workers. *Biology* 2021;10(8):752.
33. Scendon R, Petrelli C, Scaloni G, Logullo FO. Electromyoneurography and laboratory findings in a case of Guillain-Barré syndrome after second dose of Pfizer COVID-19 vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2021;17(11):4093-6. doi: 10.1080/21645515.2021.1954826.
34. Dyer O. Covid-19: Regulators warn that rare Guillain-Barré cases may link to J&J and AstraZeneca vaccines. *BMJ.* 2021;374:1786.
35. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6499):77-81.
36. Lemaire D, Barbosa T, Rihet P. Coping with genetic diversity: The contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Brazilian J Med Biol Res.* 2012;45:376-85.
37. McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Reports CP.* 2021;14(7):244125.
38. Saeed BQ, Al-Shahrabi R, Alhaj SS, Alkolkhardi ZM, Adrees AO. Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination. *Internat J Infect Dis.* 2021;111:219-26.
39. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1899-909.
40. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nature Med.* 2021;27(12):2144-53. doi: 10.1038/s41591-021-01556-7.
41. d’Orsi G, Sica S, Maiorano A, Melchionda D, Lalla A, Montemurro L, et al. Guillain-Barré syndrome as only manifestation of COVID-19 infection. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106775.