

**TINJAUAN PUSTAKA: ASPEK NEUROLOGIS PENYAKIT VIRUS KORONA 2019:
BAGIAN II. MANIFESTASI KLINIS DAN INTERAKSI OBAT**

**LITERATURE REVIEW: NEUROLOGICAL ASPECT OF CORONAVIRUS DISEASE 2019
(COVID-19): PART II. CLINICAL MANIFESTATIONS AND DRUG INTERACTIONS**

Arthur H.P. Mawuntu*, Devina C. Mastari**, Albertus T. Lopian**, Agnes K.S.
Hermawan**, Mieke A.H.N. Kembuan*

arthurmawuntu@unsrat.ac.id

*)Staf, Divisi Neuroinfeksi, Neuroimunologi, dan Neuro-AIDS;

**)Peserta PPDS Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Bagian/KSM Neurologi Fakultas
Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit *coronavirus disease* 2019 (Covid-19) dilaporkan pertama kali di Tiongkok pada bulan Desember 2019. Virus baru ini telah menyebabkan krisis kesehatan dunia dengan berbagai manifestasi klinis. Meskipun manifestasi umum infeksi Covid-19 adalah demam, batuk, malaise, dan gangguan respirasi, namun semakin banyak laporan mengenai manifestasi klinis dan penyulit neurologis seperti penurunan kesadaran, nyeri kepala, anosmia, stroke, kejang, polineuropati, dan miopati. Timbulnya manifestasi neurologis mendorong upaya untuk pada akhirnya memberi tatalaksana yang tepat, dengan memperhatikan interaksi obat yang dapat ditemukan. Isu-isu lain yang dibahas di bagian lain adalah patomekanisme, interaksi obat serta efek penyakit pada pasien penyakit neurologis. Pemahaman tentang hal tersebut dapat membantu penatalaksanaan pasien.

Kata kunci: Covid-19, manifestasi klinis, manifestasi neurologis, interaksi obat.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first reported in China in December 2019. This novel virus has caused a world health crisis with various clinical manifestations. Although the common manifestations of COVID-19 infection are fever, cough, malaise, and respiratory problems, there are increasing reports of clinical manifestations and neurological complications such as decreased consciousness, headache, anosmia, stroke, seizures, polyneuropathy, and myopathy. The emergence of neurological manifestations has prompted efforts to understand the COVID-19 therapies and the potential drug interactions. Other issues discussed in other parts were pathomechanisms, drug interactions as well as disease effects in neurology patients. Understanding this may help manage the patient.

Keywords: COVID-19, clinical manifestations, neurological manifestations, drug interactions.

MANIFESTASI NEUROLOGIS

*Penurunan Kesadaran dan Gangguan
Neurobehavior*

Pada kohort pasien di Wuhan, penurunan kesadaran ditemukan pada 16% dari 214 pasien. Sekitar 13% terjadi pada pasien dengan gambaran klinis berat dan 3% pasien tidak berat ($p < 0,001$). Hal ini memperlihatkan bahwa penurunan

kesadaran merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan keparahan penyakit.

Terdapat berbagai penyebab penurunan kesadaran pada pasien Covid-19. Adanya inflamasi alveoli menyebabkan gangguan pertukaran gas sehingga menyebabkan hipoksia dan hipoksemia yang mencetuskan penurunan

kesadaran. Gangguan metabolik berat yang dapat terjadi pada pasien Covid-19 akan menyebabkan edema otak difus yang juga mencetuskan penurunan kesadaran. Selain itu, adanya bangkitan berkepanjangan atau status epileptikus, ensefalitis, dan stroke juga menyebabkan penurunan kesadaran.¹⁰

Gangguan neurobehavior pada saat pasien dirawat inap banyak dilaporkan. Helms, dkk (2020) di Strasbourg, Perancis melaporkan gangguan berupa agitasi (49 dari 58 pasien, 68,9%), sindrom diseksekutif (14/39, 35,9%), dan konfusi (26/40, 65%). Patomekanismenya serupa dengan manifestasi penurunan kesadaran. Meskipun demikian, pada pasien Covid-19, kecemasan, depresi, serta kurangnya aktivitas fisik selama perawatan mampu menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang bermanifestasi sebagai penurunan atensi, memori, dan fungsi eksekutif serta perlambatan psikomotor.¹¹

Hipoksia Asimptomatik

Hipoksia atau hipoksemia asimptomatik secara populer dikenal dengan istilah *silent hypoxia* atau *happy hypoxia*. Hipoksia asimptomatik bukanlah gejala yang membuat pasien datang mencari pertolongan. Gejala ini malah membuat pasien tidak mencari pertolongan sampai saat penyakit sudah menjadi berat. Hipoksia asimptomatik adalah adanya ketidaksesuaian antara beratnya hipoksemia pada pasien dengan

ringannya gejala pernafasan yang dikeluhkan.¹²

Kita telah mengetahui kasus-kasus pasien Covid-19 yang tidak mengeluhkan sesak nafas atau sesak nafas ringan/hilang-timbul yang kemudian mendadak mengalami sesak nafas, takipnu, dan penurunan kesadaran. Seolah-olah pasien mengalami penyakit dengan karakteristik sangat akut seperti serangan jantung. Banyak dari pasien ini yang ternyata mengalami hipoksemia arterial berat tanpa tanda-tanda distress pernafasan. Dari laporan Tobin, dkk (2020), tekanan parsial oksigen arteri beberapa pasien hipoksia asimptomatik sudah turun sampai 36-45mmHg tanpa adanya peningkatan ventilasi alveolar. Hal ini tidak lazim ditemukan pada pasien-pasien penyakit paru lain. Hipoksemia asimptomatik disebabkan karena pusat pernafasan di pons dan medula oblongata tidak mendeteksi sinyal hipoksemia dari tubuh atau adanya sensasi pernafasan tidak normal.¹³

Upaya deteksi dini dengan memeriksa saturasi oksigen harus dilakukan dengan hati-hati karena dalam banyak kasus, saturasi oksigen masih terjaga meski tekanan parsial oksigen arteri telah menurun. Hal ini disebabkan oleh pergeseran kurva disosiasi oksihemoglobin ke kiri yang diinduksi oleh hiperventilasi yang dipicu hipoksemia. Selain itu, mungkin juga ada

peranan interaksi virus dengan hemoglobin yang mempengaruhi hasil pemeriksaan saturasi oksigen.¹²

Bangkitan

Terdapat laporan tentang manifestasi bangkitan pada pasien Covid-19 berat. Penyebabnya bervariasi seperti hipoksia, kegagalan multiorgan, serta gangguan metabolisme dan elektrolit. Ensefalitis juga dapat menjadi penyebab bangkitan. Jenis bangkitan yang banyak dilaporkan adalah bangkitan simtomatik akut umum serta status epileptikus. Bangkitan fokal jarang dilaporkan.¹⁴

Nyeri dan Nyeri Kepala

Salah satu penyebab utama nyeri pada infeksi Covid-19 adalah nyeri otot, yang dapat ditemukan pada awitan infeksi sekitar 36% pasien. Nyeri akibat infeksi Covid-19 dapat diakibatkan oleh pengaruh ACE2 spinal terhadap sensasi nyeri dan kerusakan jaringan direk dan indirek maupun inflamasi umum dan respons sitokin. Badai sitokin pada Covid-19 juga mencakup peningkatan kadar interleukin 6 (Il-6), Il-10, dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α). Badai sitokin menyebabkan atau memperberat kerusakan berbagai jaringan termasuk sendi dan otot, hingga mencetuskan gejala yang menimbulkan rasa nyeri.¹⁵

Setelah infeksi nyeri masih menjadi masalah. Nyeri pascainfeksi merupakan

salah satu sekuele neurologis Covid-19 yang mulai banyak dilaporkan. Dugaan penyebabnya juga adalah ekspresi reseptor ACE2 di jaringan otot dan saraf. Secara lebih spesifik, ada laporan tentang nyeri sendi terkait artritis pascainfeksi Covid-19. Hal ini diduga berhubungan dengan sindrom inflamasi pascainfeksi. Artritis yang terjadi mencakup artritis pada lokasi baru atau pada lokasi yang sudah pernah meradang sebelumnya. Mekanismenya belum jelas tetapi mungkin berbeda dengan patomekanisme nyeri secara umum. Sebagai contoh, beberapa pasien artritis pascainfeksi Covid-19 memiliki respons antibodi yang lebih tinggi.¹⁶

Nyeri kronik rentan terjadi pada pasien penyintas Covid-19 jika memiliki riwayat nyeri akut sebelumnya. Penyintas yang mengalami Covid-19 berat pada umumnya mengalami kondisi imobilisasi berkepanjangan, dengan riwayat sedasi, dan penggunaan ventilator lama. Hal ini meningkatkan risiko terjadinya nyeri kronik. Sebagai tambahan, posisi pronasi lengan berkepanjangan saat perawatan juga mampu menyebabkan pleksopati brakial, subluksasi sendi, dan kerusakan jaringan lunak. Ketiga hal tersebut dapat meningkatkan risiko nyeri inflamasi dan neuropatik.¹⁷

Pada Covid-19, nyeri kepala sering ditemukan pada awal penyakit. Meski demikian, nyeri kepala sendiri tidak

berhubungan dengan keparahan penyakit. Nyeri kepala pada Covid-19 memiliki kemiripan dengan serangan migrain namun umumnya pasien yang pernah mengalami nyeri kepala sebelumnya dapat membedakan sifat nyeri kepala terkait Covid-19 dengan nyeri kepala sebelumnya. Intensitas nyeri kepala pada Covid-19 biasanya lebih tinggi, berlangsung dengan cepat, dan lebih resisten terhadap analgetik. Nyeri kepala umumnya berdenyut, meningkat dengan gerakan rutin, serta disertai fotofobia, fonofobia dan mual.

Nyeri kepala terkait Covid-19 yang unik dapat ditemukan pada beberapa pasien karena disertai dengan penurunan berat badan. Penurunan berat badan ini dapat terkait dengan peningkatan katabolisme yang diperantarai peningkatan sitokin dan kortisol yang diinduksi oleh Covid-19.^{18,19}

Nyeri kepala pada Covid-19 juga dicurigai berhubungan dengan invasi langsung pada ujung saraf trigeminal pada rongga nasofaring yang menyebabkan aktivasi sistem trigeminovaskular. Koeksistensi dari *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) dengan sistem angiotensin pada neuron sensorik dan ganglia trigeminal menunjukkan adanya aktivasi dini dari ujung saraf trigeminal oleh virus, sehingga menimbulkan nyeri kepala menyerupai migrain.¹⁸

Gangguan Olfaktorik dan Gustatorik²⁰

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, SARS-CoV-2 mampu menginfeksi sel neuroepitelial nasal. Telah diketahui bahwa hal tersebut berkaitan dengan tingginya ekspresi reseptor ACE2 yang menjadi reseptor virus. Masih terdapat beberapa kontroversi terkait target sel dan perluasan invasinya. Namun demikian, kerusakan sel tersebut menyebabkan terjadinya gangguan olfaktorik.

Berdasarkan suatu penelitian multisenter di Eropa yang dilakukan oleh Leichen, dkk (2020), 85,6% subjek mengalami gangguan olfaktorik dan 88% gangguan gustatorik. Dari semua subjek yang mengalami gangguan olfaktorik, 12,6% mengalami fantosmia dan 79,7% mengalami anosmia atau hiposmia. Perlu diingat bahwa kebanyakan evaluasi gangguan olfaktorik pada penelitian di atas masih berdasarkan anamnesis. Pemeriksaan objektif belum dilakukan. Selain itu, keluhan sering teridentifikasi saat sudah melewati fase akut atau sudah masuk ke dalam derajat yang berat.

Penelitian Leichen, dkk (2020) juga melaporkan persentase pemulihan jangka pendek (kurang dari 14 hari) anosmia atau hiposmia adalah 44% dari 59 pasien yang sembuh dari Covid-19.²¹ Penelitian awal mengindikasikan bahwa pada beberapa kasus, jika satu anggota keluarga mengalami gejala tersebut, maka anggota keluarga lainnya juga mengalami gejala

yang sama dalam waktu yang berdekatan.²²

Disgeusia merupakan gangguan gustatorik yang paling banyak dilaporkan. Terdapat perbedaan pendapat terkait patomekanismenya. Beberapa ahli menganggap bahwa disgeusia lebih berhubungan dengan gangguan olfaktorik retronasal daripada gangguan pada jaras pengecap.

Pendapat lain mengatakan bahwa reseptor ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel lidah. Keterlibatan epitel lidah pada akhirnya akan mengganggu fungsi pengecap. Interaksi SARS-CoV-2 dengan komponen gustatorik dan reseptor ACE2 mendukung adanya gejala gangguan pengecap. SARS-CoV-2 juga berikatan dengan komponen musin saliva, seperti asam sialat, yang menyebabkan percepatan degradasi partikel pengecap dan mengganggu sensasi rasa.²³

Gangguan Visual dan Okular

Terdapat kecurigaan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyerang mata. Hal ini terutama didasarkan pada laporan sebelumnya bahwa virus korona lain juga menyebabkan neuritis optik. Baik pada manusia maupun binatang.²⁴ Pada saat wabah SARS, beberapa penelitian membuktikan keterlibatan okular baik sebagai lokasi manifestasi klinis maupun sebagai sumber penularan. Dasar patomekanismenya juga belum jelas.

Neuropati optik pernah dilaporkan ditemukan pada pasien dengan Covid-19 yang menyebabkan hipoplasia nervus optikus. Namun demikian, dasar teoretisnya masih belum meyakinkan.²⁵

Gangguan mata memiliki beberapa manifestasi klinis. Beberapa laporan melaporkan adanya konjungtivitis, uveitis anterior, dan retinitis atau retinopati pada pasien-pasien Covid-19. Namun demikian, tidak dilaporkan penurunan ketajaman penglihatan. Dua pasien memberikan hasil RT-PCR RNA SARS-CoV-2 yang positif dari hapusan konjungtiva. Sheah dkk melakukan pemeriksaan oftalmologis pada 17 subjek terkonfirmasi Covid-19 di Singapura. Hanya satu pasien yang memperlihatkan gangguan mata berupa konjungtivitis dan tidak ada juga laporan penurunan ketajaman penglihatan. Mereka juga melakukan isolasi virus dan RT-PCR RNA SARS-CoV-2 pada sampel air mata subjek dan mengumpulkan total 64 sampel air mata yang diambil pada minggu I, II, dan III setelah awitan gejala pada subjek. Seluruh sampel memberikan hasil negatif. Dari penelitian-penelitian kita melihat bahwa bukti keterlibatan nervus optikus sebagai lokasi infeksi belum begitu kuat. Risiko transmisi SARS-CoV-2 lewat air mata juga rendah meski meningkat pada tenaga medis. Hal yang menarik adalah, suatu penelitian di Jerman terhadap 14 subjek terkonfirmasi

Covid-19 yang meninggal menemukan RNA SARS-CoV-2 pada retina tiga subjek. Penelitian ini dapat menjadi pemicu penelitian lanjutan untuk mengkonfirmasi keterlibatan retina dan nervus optikus sebagai lokasi infeksi.²⁶

Kelemahan dan Kelumpuhan

Kelemahan umum pada pasien Covid-19 berkaitan dengan berbagai hal. Ada yang mengaitkan dengan adanya kelelahan hingga anhedonia. Beberapa faktor mulai diperkirakan terkait dengan kelelahan pascainfeksi Covid-19, termasuk faktor sentral. Dari faktor sentral, terdapat kecurigaan adanya invasi virus ke SSP ditambah dengan pengaruh turunnya kadar neurotransmitter seperti dopamin dan serotonin, eksitabilitas neuron intrinsik, inflamasi, dan demielinasi. Teori ini didukung oleh suatu penelitian yang melakukan pencitraan neurologis fungsional pada pasien dan menemukan hipometabolisme frontal dan hipermetabolisme serebelar yang meningkatkan kelelahan. Selain itu adanya himbauan untuk melakukan pembatasan aktivitas keluar rumah meningkatkan durasi inaktivasi fisik yang dapat mengurangi eksitabilitas neuron motorik. Ini terbukti dengan berkurangnya kecepatan hantar saraf motorik pada pasien dengan Covid-19.²⁷

Kelelahan kronik berhubungan dengan fibromialgia yang memiliki

patomekanisme yang serupa yakni sensitisasi sentral. Sensitisasi sentral sendiri merupakan suatu proses patologis yang mendasari berbagai perubahan struktur, fungsi, dan kimiawi ketika otak dan medula spinalis merespons stimulus nyeri atau sensorik lainnya. Stresor-stresor pada infeksi Covid-19, baik dari segi fisik, mental, emosional, atau finansial akan secara simultan memberikan efek negatif terhadap proses sensitisasi sentral tersebut. Pada akhirnya akan memperburuk gejala-gejala yang dialami. Termasuk kelelahan berkepanjangan dan fibromialgia.²⁸

Kelumpuhan pada pasien Covid-19 dapat disebabkan oleh lesi *upper motorneuron* dan *lower motorneuron*. Pada pasien Covid-19 terjadi peningkatan risiko stroke yang salah satu manifestasi terseringnya adalah hemiparesis. Sekitar 48,8% gangguan neurologis pada infeksi Covid-19 terkait dengan gangguan serebrovaskular dan 87,5% di antaranya merupakan stroke iskemik.

Tetraparesis tipe *lower motorneuron* pada pasien Covid-19 dapat terjadi akibat miopati atau polineuropati. Keluhan terkait otot sering dikemukakan oleh pasien Covid-19. Walaupun begitu, mekanisme gangguan otot terutama miositis pada infeksi Covid-19 masih belum dipahami sepenuhnya. Otot rangka dan sel lain pada jaringan otot seperti sel satelit, leukosit, fibroblas, dan sel endotel,

mengekspresikan reseptor ACE2. Oleh sebab itu, seperti yang telah diketahui sebelumnya, maka otot rangka rentan untuk mengalami invasi otot secara direk oleh Covid-19. Beberapa kemungkinan mekanisme lain adalah karena adanya deposisi kompleks imun pada otot, dilepaskannya miotoksin, reaksi imun karena kemiripan antigen virus dan komponen sel otot, dan adsorpsi protein virus pada membran otot yang menyebabkan terjadinya ekspresi antigen virus pada permukaan miosit sehingga memicu reaksi imunologis.²⁹

Mialgia atau kelelahan dilaporkan pada 44-70% pasien yang dirawat di RRT. Peningkatan kreatinin kinase ditemukan pada >33% pasien yang dirawat inap. Adanya mialgia dan peningkatan kreatinin kinase menunjang diagnosis cedera otot rangka. Penyebabnya belum jelas. Miositis viral memang telah dilaporkan dapat disebabkan oleh virus lain termasuk virus korona selain SARS-CoV-2 tetapi belum ada bukti kuat mengenai miositis SARS-CoV-2. Penggunaan ventilator dan pelumpuh otot nondepolarisasi juga meningkatkan risiko miopati penyakit kritis. Penggunaan beberapa jenis obat dapat menyebabkan miopati dan rabdomiolisis. Selain itu, tirah baring lama (umumnya >1 minggu) mampu menyebabkan atrofi otot. Semua hal ini perlu dipertimbangkan sebagai penyebab gangguan otot.

Seperti gangguan otot, mekanisme kelemahan terkait sistem saraf perifer juga masih belum sepenuhnya diketahui. Sebagian besar juga diduga diperantarai sistem imun. Hal ini akan dibahas tersendiri.

Kelumpuhan sangat berperan dalam pemanjangan ventilasi mekanik dan kegagalan penyapihan ventilator.³⁰ Miopati penyakit kritis/*critical illness myopathy* dan neuropati penyakit kritis/*critical illness neuropathy* merupakan penyulit neurologis terkait ventilator yang sering ditemukan di ruang perawatan intensif. Hal ini juga dilaporkan pada kasus-kasus Covid-19 yang membutuhkan ventilasi mekanik.³¹

Polineuropati

Belum ada bukti yang kuat terkait invasi virus langsung ke motorneuron atau saraf perifer pada Covid-19. Beberapa jenis virus memang terbukti mampu menyebabkan inflamasi dan degenerasi motorneuron dan saraf tepi seperti poliovirus, herpes zoster, sitomegalovirus, dan enterovirus D68). Hal yang sama mungkin terjadi pada SARS-CoV-2. Meskipun demikian, infeksi motorneuron dan saraf perifer akibat virus dalam kelompok virus korona sangat jarang dilaporkan dan buktinya tidak kuat.

Secara tidak langsung, SARS-CoV-2 dapat menyebabkan polineuropati

melalui mekanisme yang diperantarai imun. Para ahli telah memikirkan kemungkinan ini sejak awal pandemi Covid-19. Seiring waktu, beberapa bentuk polineuropati telah dilaporkan pada pasien Covid-19 termasuk polineuropati akut yang berpotensi fatal, yaitu sindrom Guillain-Barre (SGB).

Sindrom Guillain-Barre sudah pernah dilaporkan pada beberapa pasien Covid-19. Suatu laporan di Italia menemukan lima pasien SGB dengan Covid-19 sejak 28 Februari hingga 15 Maret 2020.³² Dari Iran dan RRT penulis menemukan masing-masing satu laporan kasus pasien SGB dengan Covid-19.³³ Pasien-pasien ini mengalami gejala klinis SGB yang dimulai kurang lebih dua minggu setelah infeksi saluran pernafasan oleh Covid-19. Pasien SGB yang mengalami perubahan drastis setelah awitan gejala infeksi Covid-19 dicurigai dipengaruhi adanya efek sitotoksik dari virus terhadap saraf perifer. Lebih lanjut, patomekanisme SGB pada pasien Covid-19 belum jelas tetapi diduga serupa dengan teori penyebab SGB secara umum yaitu mimikri molekular. Hanya saja, belum dapat dibuktikan bahwa Covid-19 menstimulasi produksi antibodi terhadap suatu gangliosid spesifik di akson atau mielin saraf tepi.³³

Interaksi Obat

Beberapa obat sedang diteliti untuk terapi Covid-19. Obat-obat tersebut antara lain atazanavir, azithromycin, chloroquine, favipiravir, hydroxychloroquine, interferon beta, ivermectin, lopinavir/ritonavir, nitazoxanide, remdesivir, dan ribavirin. Selain itu ada juga terapi yang digunakan untuk memodifikasi sistem imun tubuh pasien Covid-19 seperti anakinra, baricitinib, plasma konvalesen, dexamethasone, ruxolitinib, sarilumab, dan tocilizumab.³⁴

Pemberian obat-obat lain dengan obat-obat di atas berpotensi menyebabkan interaksi obat. Berdasarkan tingkat keparahan jika digunakan bersama direkomendasikan tingkatan berikut untuk interaksi obat 1) Jangan diberikan bersamaan; 2) Ada potensi interaksi sehingga perlu dilakukan penyesuaian dosis dan pengawasan ketat; 3) Ada potensi interaksi yang intensitasnya lemah; 4) Tidak ada interaksi yang bermakna secara klinis.³⁴

Kelas obat yang banyak memiliki interaksi dengan banyak terapi Covid-19, dan direkomendasikan tidak diberi bersamaan, antara lain adalah beberapa antiaritmia, antimikroba, dan anestetik. Beberapa obat yang sering digunakan di bidang neurologi juga memiliki interaksi dengan obat-obat yang sedang diteliti tersebut. Secara khusus, beberapa obat harus dihindari untuk diberikan

bersamaan. Obat-obat tersebut antara lain adalah carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, atau haloperidol dengan chloroquine, hydroxychloroquine, atazanavir, remdesivir, dan lopinavir/ritonavir. Beberapa antikoagulan seperti warfarin, heparin, fondaparinux, dan dabigatran memerlukan penyesuaian dosis dan pengawasan ketat jika diberikan dengan obat-obat untuk terapi Covid-19. Demikian juga dengan paracetamol, beberapa antidepresi seperti fluoxetine dan sertraline, dan beberapa obat untuk penyakit autoimun neurologi seperti mycophenolate mofetil, azathioprine, dan cyclosporin. Interaksi obat ini dapat dicari dari beberapa sumber seperti www.covid19-druginteractions.org yang dibuat oleh tim dari University of Liverpool, Inggris.³⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc.* 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.000000000000270
2. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran COVID-19. 2020. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
3. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(5):1051-1060. doi:10.1007/s13760-020-01412-4
4. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-15562-9
5. Davidson AM, Wysocki J, Batlle D. Interaction of SARS-CoV-2 and other coronavirus with ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: Therapeutic implications. *Hypertension.* Published online 2020:1339-1349. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256
6. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;77(January):13-16. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87(March):18-22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
9. Lima M, Siokas V, Aloizou AM, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(11). doi:10.1007/s11940-020-00647-z
10. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413(April):116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
11. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric

- presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-627. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0
12. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1). doi:10.1186/s12931-020-01462-5
 13. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-360. doi:10.1164/rccm.202006-2157CP
 14. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*. 2020;79(May):49-52. doi:10.1016/j.seizure.2020.05.005
 15. Su S, Cui H, Wang T, Shen X, Ma C. Pain: A potential new label of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;87(January):159-160. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.025
 16. Chandrashekhara S, Jaladhar P, Paramshetti S, Ramachandran V, Nizar SF, Kori D. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(12):33-34.
 17. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436-440. doi:10.1016/j.bja.2020.05.021
 18. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci*. 2020;10(7):1-10. doi:10.3390/brainsci10070465
 19. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020;60(8):1788-1792. doi:10.1111/head.13940
 20. Bandeira IP, Schindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological Complications of Pandemic COVID-19: What Have We Got So Far? *Preprints*. 2020;(2020040304):1-17. doi:10.20944/preprints202004.0304.v1
 21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
 22. Keyhan SO, Fallahi HR, Cheshmi B. Dysosmia and dysgeusia due to the 2019 Novel Coronavirus; a hypothesis that needs further investigation. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42(1). doi:10.1186/s40902-020-00254-7
 23. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res*. Published online 2020. doi:10.1177/0022034520957289
 24. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391-395. doi:10.1080/09273948.2020.1738501

25. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus*. 2020;(April). doi:10.7759/cureus.7889
26. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):721-725. doi:10.1080/09273948.2020.1770301
27. Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1-7. doi:10.3390/brainsci10121012
28. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(6):764-766. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
29. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3039-3056. doi:10.1007/s10072-020-04708-8
30. Madia F, Merico B, Primiano G, Cutuli SL, De Pascale G, Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Neurology*. 2020;95(11):492-494. doi:10.1212/WNL.00000000000010280
31. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J. Critical illness polyneuropathy and myopathy in COVID-19 patients: a prospective observational intensive care unit cross-sectional cohort study. Published online 2020:1-31. <https://www.researchsquare.com/article/rs-78038/v1>
32. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
33. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020;76(January):233-235. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062
34. Hodge C, Marra F, Marzolini C, et al. Drug interactions: A review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3417-3424. doi:10.1093/jac/dkaa340
35. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020;15(5):540-554. doi:10.1177/1747493020923234
36. Al Mazrouei SS, Saeed GA, Al Helali AA, Ahmed M. COVID-19-associated encephalopathy: Neurological manifestation of COVID-19. *Radiol Case Reports*. 2020;15(9):1646-1649. doi:10.1016/j.radcr.2020.07.009
37. Freire-Álvarez E, Guillén L, Lambert K, et al. COVID-19-associated encephalitis successfully treated with combination therapy. *Clin Infect Pract*. 2020;7-8:100053. doi:10.1016/j.clinpr.2020.100053
38. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci*. 2020;41(8):2005-2011. doi:10.1007/s10072-020-04549-5
39. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Published online 2020:959-969. doi:10.1212/WNL.00000000000009566

40. Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, et al. Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. Published online 2020:1-6. doi:10.1136/jnnp-2020-324837
41. Bhise V, Dhib-Jalbut S. Potential Risks and Benefits of Multiple Sclerosis Immune Therapies in the COVID-19 Era: Clinical and Immunological Perspectives. *Neurotherapeutics*. Published online 2021. doi:10.1007/s13311-021-01008-7
42. Carnero Contentti E, Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41(January). doi:10.1016/j.msard.2020.102097
43. Costamagna G, Abati E, Bresolin N, Comi G Pietro, Corti S. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00415-020-10149-2