

TINJAUAN PUSTAKA: ASPEK NEUROLOGIS PENYAKIT VIRUS KORONA 2019: BAGIAN III. PENYULIT NEUROLOGIS

LITERATURE REVIEW: NEUROLOGICAL ASPECT OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): PART III. NEUROLOGICAL COMPLICATIONS

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) telah menunjukkan manifestasi umum infeksi Covid-19 yakni 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. Hal ini semakin mendukung adanya komplikasi neurologis yang juga dilaporkan pada epidemi virus korona serupa, yaitu *severe acute respiratory syndrome* (SARS-CoV-1) dan *Middle East respiratory syndrome* (MRS-CoV). Tulisan ini membahas aspek neurologi terkait komplikasi neurologi adan dan kelompok pasien neurologis yang rentan. Isu-isu lain yang dibahas pada bagian lain adalah patomekanisme, manifestasi klinis, dan interaksi obat. Pemahaman tentang hal tersebut dapat membantu penatalaksanaan pasien.

Kata kunci: Covid-19, penyulit neurologis, pasien risiko tinggi

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) not only has common manifestations of COVID-19 infection are fever, cough, malaise, and respiratory problems, but also neurological manifestations such as decreased consciousness, headache, anosmia, stroke, seizures, polyneuropathy, and myopathy. These neurological manifestations support other serious neurological complications found in patients with COVID-19 and similar coronaviruss, severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-1) and Middle East respiratory syndrome (MRS-CoV). This paper discusses the neurological aspects related to COVID-19 infection, neurological complication and high-risk neurology patients. Issues discussed in other parts were pathomechanism, clinical manifestations, and drug interactions Understanding this may help manage the patient.

Keywords: COVID-19, neurological complications, high-risk patient

Penyulit Neurologis Serius

Stroke

Infeksi virus korona, khususnya SARS-CoV-2, telah banyak dilaporkan menyebabkan sindrom badai sitokin, yang mungkin menjadi salah satu faktor yang menyebabkan penyakit serebrovaskular akut. Selain itu, pasien Covid-19 stadium kritis sering menunjukkan peningkatan

kadar D-dimer dan penurunan platelet berat, yang dapat membuat pasien ini rentan terhadap kejadian serebrovaskular akut. Oleh karena itu ada kemungkinan bahwa selama pandemi Covid-19, pasien yang berisiko mengembangkan penyakit serebrovaskular harus lebih waspada.⁷

Penatalaksanaan stroke iskemik akut pada pasien Covid-19 pada dasarnya

memiliki prinsip yang sama. Pemberian *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA) intravena masih direkomendasikan pada pasien dengan awitan gejala 3-4,5 jam. Pada pasien Covid-19 dapat ditemukan peningkatan inflamasi dan hiperkoagulasi yang ditandai dengan leukositosis serta peningkatan kadar protein C reaktif dan D-dimer. Temuan-temuan ini bukanlah suatu kontraindikasi rt-PA intravena. Namun demikian, penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada pasien dengan stroke iskemik tanpa Covid-19 menunjukkan angka kematian atau disabilitas serta perdarahan intrakranial pascatrombolisis yang lebih tinggi pada pasien dengan peningkatan parameter inflamasi tadi. Trombektomi mekanik juga masih disarankan pada stroke iskemik yang disebabkan oleh oklusi arteri karotis interna atau arteri serebri media proksimal (dibuktikan melalui CT angiografi), memiliki nilai *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) >6, tidak menunjukkan perubahan iskemik yang ekstensif pada CT scan kepala, serta dengan awitan 6-16 jam (dapat dipertimbangkan pada beberapa pasien dengan awitan 6-24 jam dengan melakukan CT perfusi otak atau MRI otak untuk mengidentifikasi jaringan yang masih dapat diselamatkan).³⁵

Selama pandemi Covid-19, tantangan terbesar adalah bagaimana tindakan ini dapat dilakukan dengan cepat karena tentu membutuhkan persiapan yang lebih banyak untuk mencegah penyebaran

infeksi. Transfer pasien antara ruangan, termasuk ke dan dari ruang radiologi, juga terpaksa dikerjakan lebih lama. Rujukan pasien antar fasilitas kesehatan membutuhkan personil khusus dengan peralatan dan protokol tambahan yang dapat menunda dilakukannya prosedur.³⁵

Ensefalitis

Juga dikenal sebagai ensefalitis toksik akut, mengacu pada jenis sindrom disfungsi otak reversibel yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti toksemia sistemik, gangguan metabolisme, dan hipoksia selama proses infeksi akut. Perubahan patologis dasar pada penyakit ini termasuk edema serebral, tanpa bukti peradangan pada analisis CSS. Gejala klinisnya kompleks dan beragam. Pasien dengan penyakit ringan dapat mengalami sakit kepala, disforia, gangguan mental, dan delirium. Pasien yang terkena dampak serius dapat mengalami disorientasi, kehilangan kesadaran, koma, dan kelumpuhan. Infeksi virus akut juga merupakan penyebab penting penyakit ini, dicontohkan oleh infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus korona.⁷

Pasien dengan Covid-19 sering menderita hipoksia dan viremia berat, yang berpotensi menyebabkan ensefalopati toksik. Selain itu, hampir 40% pasien dengan Covid-19 mengalami sakit kepala, gangguan kesadaran, dan gejala disfungsi otak lainnya, dan bahwa penelitian otopsi melaporkan bahwa edema telah terdeteksi di

jaringan otak pasien Covid-19. Secara kolektif, temuan ini memberikan bukti bahwa Covid-19 dapat menyebabkan ensefalopati toksik infeksius, meskipun studi rinci sangat diperlukan.⁷

Terapi untuk ensefalitis terkait Covid-19 umumnya bersifat suportif. Keberagaman terapi, termasuk steroid intravena dosis tinggi, imunoglobulin intravena, dan imunomodulator pernah digunakan dalam penatalaksanaan ensefalitis terkait Covid-19 tetapi pembahasan mengenai efek luaran dari terapi ini masih terbatas.³⁶ Meskipun demikian, sebuah laporan kasus melaporkan kesembuhan sempurna pada pasien dengan ensefalitis terkait Covid-19 yang diberikan imunoglobulin intravena dan tocilizumab (suatu antagonis reseptor Il-6). Hal ini memberikan kesan adanya hubungan antara pemulihan dengan modifikasi respons inflamasi pasien.³⁷

Bangkitan Simtomatik Akut dan Status Epileptikus

Pasien Covid-19 berat dapat mengalami hipoksia, kegagalan multi-organ, serta gangguan metabolisme dan elektrolit. Keadaan ini dapat memicu bangkitan simtomatik akut maupun status epileptikus pada pasien. Status epileptikus dapat berupa status epileptikus konvulsif dan nonkonvulsif. Status epileptikus nonkonvulsif perlu dipikirkan pada pasien Covid-19 berat dengan penurunan kesadaran. Sayangnya, pemeriksaan

elektroensefalografi yang dapat memperjelas status epileptikus nonkonvulsif sulit dikerjakan pada pasien Covid-19. Hal ini mungkin yang menjadi salah satu penyebab mengapa manifestasi ini belum pernah diteliti secara khusus.¹⁰

Tantangan neurolog pada pasien Covid-19 dengan bangkitan adalah banyaknya interaksi obat antiepilepsi dengan terapi Covid-19. Hal ini telah dibicarakan di atas. Beberapa obat antiepilepsi yang dapat dipertimbangkan antara lain adalah levetiracetam, zonisamide, dan perampanel. Phenytoin, yang merupakan salah satu obat utama dalam tata laksana status epileptikus di Indonesia, memiliki interaksi dengan obat-obat yang metabolismenya melibatkan sitokrom P450. Termasuk obat-obat yang digunakan pada pasien Covid-19 seperti remdesivir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, chloroquine, hydroxychloroquine, dan azythromycin. Pemberian bersama dapat mempengaruhi kadar obat sehingga mengakibatkan penurunan atau peningkatan kadar obat. Baik untuk phenytoin atau obat lain. Dengan demikian, pemberian phenytoin tidak direkomendasikan. Jika tidak ada pilihan, mungkin dosis obat-obat di atas perlu ditingkatkan selama pemberian phenytoin.³⁸

Pada pasien Covid-19 dengan bangkitan/kejang tunggal kurang dari 5 menit, tidak diperlukan pemberian obat-obat golongan benzodiazepin (obat-obat ini

digunakan juga harus dengan hati-hati pada pasien dengan fungsi respirasi terganggu karena memiliki efek samping depresi pernafasan). Namun demikian, obat antiepilepsi tetap perlu diberikan untuk mencegah kejang berikutnya. Pasien dengan Covid-19 dan bangkitan kadang menunjukkan kondisi sakit berat sehingga obat secara intravena lebih disarankan. Walaupun demikian, obat dengan efek samping pada fungsi kardiorespirasi (seperti phenytoin dan phenobarbital) perlu diberikan dengan hati-hati dan dilakukan pengawasan ketat karena pasien Covid-19 juga mengalami penyulit pada fungsi kardiorespirasi terkait penyakitnya. Perlu juga diperhatikan interaksi obat yang telah dijelaskan sebelumnya.³⁸

Levetiracetam menjadi pilihan obat antiepilepsi yang optimal pada pasien dengan sakit berat karena efek samping yang masih dapat diterima dan interaksinya minimal dengan obat lain. Obat ini dapat diberikan dengan strategi *loading dose* untuk mencapai efek terapi secara cepat. Obat ini juga sudah banyak ditemukan di Indonesia. Hanya saja, obat ini hanya tersedia dalam bentuk oral di Indonesia. Penyesuaian dosis perlu dilakukan pada pasien dengan gangguan ginjal berat.³⁸

Pada pasien Covid-19 dengan bangkitan berulang dan/atau berdurasi lebih dari >5 menit atau memenuhi kriteria status epileptikus/ancaman status epileptikus, perlu diberikan obat golongan

benzodiazepin sesuai protokol dengan pengawasan ketat terutama pada fungsi pernapasan. Pemeriksaan menyeluruh untuk mengetahui penyebab bangkitan juga perlu dilakukan agar terapi yang sesuai dapat segera diberikan.¹⁴

Bangkitan awitan baru atau bangkitan simtomatik akut tidak membutuhkan terapi antiepilepsi jangka panjang setelah penyakit akut teratasi kecuali bangkitan masih terus terjadi. Perlu dipertimbangkan untuk melanjutkan pemberian obat antiepilepsi selama enam minggu dan kemudian dilakukan titrasi turun dalam 1-2 minggu karena rentang perjalanan penyakit sejak awitan gejala hingga kematian umumnya 6-41 hari.¹⁴

Penyakit Neuromuskular

Potensi penyulit neuromuskular pada Covid-19 cukup bervariasi. Mulai dari timbulnya penyakit neuromuskular akut seperti SGB, miositis, atau miopati/polineuropati penyakit kritis, eksaserbasi penyakit neuromuskular yang sudah ada sebelumnya, hingga risiko-risiko terkait pasien penyakit neuromuskular yang sedang menerima terapi immunosupresan, interaksi obat penyakit neuromuskular dan terapi Covid-19, serta kejadian ikutan setelah vaksinasi.³⁹

Dari telaah literatur, kami menemukan banyak laporan penyulit neuromuskular akut berupa SGB pada pasien Covid-19. Pada laporan kasus di Italia, kelima pasien SGB yang dilaporkan

memiliki awitan defisit neurologis yang cepat (<14 hari) dengan tipe SGB yang terjadi bervariasi. Masih diperlukan penelitian lanjutan untuk membuktikan hubungan biologis Covid-19 dengan SGB tetapi secara teoretis dimungkinkan.⁴⁰

Hingga saat ini, belum ada rekomendasi bagi para pasien dengan penyulit neuromuskular disertai infeksi Covid-19. Pada para pasien tersebut direkomendasikan untuk dilakukan observasi fungsi respirasi dan kondisi neuromuskular yang lebih ketat karena cenderung memburuk lebih cepat. Terapi immunosupresan sendiri dapat ditunda atau dilanjutkan berdasarkan pada kondisi klinis pasien dan tingkat keparahan penyulit neuromuskular yang mendasari. Meski demikian, beberapa terapi tidak tampak meningkatkan risiko Covid-19 atau penyakit yang berat, termasuk terapi imunoglobulin (intravena atau subkutan), inhibitor komplemen (mis. eculizumab), atau plasmaforesis.³⁹

Pasien Neurologi Yang Rentan

Beberapa kelompok pasien neurologi dianggap rentan terhadap Covid-19. Penyebabnya bisa secara langsung atau tidak langsung. Berikut kita akan membahas beberapa kelompok pasien neurologi yang perlu mendapat perhatian khusus terkait dengan pandemi Covid-19.

Pasien Dalam Terapi Imunosupresan Yang Tidak Menderita Covid-19

Obat parenteral seperti rituximab yang digunakan pada kasus-kasus neurologi autoimun dapat meningkatkan risiko infeksi virus secara moderat sehingga pasien akan lebih rentan menderita Covid-19 dan penyulitnya. Namun demikian, pada kasus yang manfaat rituximab dalam menekan perburukan penyakit lebih besar daripada risiko menderita Covid-19, sebaiknya obat ini tetap diberikan.

Pasien yang mendapat terapi obat azathioprine, mycophenolate mofetil, atau methotrexate dengan atau tanpa prednisolone harus melanjutkan pengobatan secara normal. Obat-obatan ini dapat meningkatkan risiko infeksi Covid-19 dan penyulitnya tetapi faedah obat untuk mengurangi kekambuhan penyakit lebih besar daripada risikonya. Penggunaan obat immunosupresan oral (azathioprine, mycophenolate mofetil, atau methotrexate) yang digabungkan dengan obat golongan steroid (prednisolone, prednisone, atau methylprednisolone) dapat meningkatkan risiko menderita Covid-19. Setiap kombinasi salah satu obat di atas dengan prednisolone dosis lebih atau sama dengan 20mg per hari (atau setara dengan prednison 20mg, metilprednisolon 16mg, dan deksametason 3mg) dianggap berisiko tinggi. Pasien yang mendapat terapi ini dianjurkan melakukan isolasi diri sementara waktu.

Pasien Multiple Sclerosis

Penyandang *multiple sclerosis* (MS) tidak berisiko lebih tinggi menderita Covid-19 kecuali jika memiliki gangguan menelan dan bernapas berat atau menggunakan terapi immunosupresan tertentu, meski beberapa penelitian menunjukkan adanya pengurangan efek inflamasi ataupun badai sitokin. Jika pasien berada dalam kondisi ini, mereka dianjurkan melakukan isolasi diri dan bekerja dari rumah. Jika pasien MS yang sedang menerima terapi immunosupresan terinfeksi Covid-19, umumnya terapi tersebut dapat dihentikan sampai empat minggu hingga gejala berat berkurang. Beberapa modifikasi dapat dilakukan seperti menambah interval pemberian obat intravena, dan pemilihan obat yang lebih tepat, di mana obat pilihan secara berurutan adalah alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab/rituximab, dan fingolimod. Kortikosteroid sendiri menunjukkan adanya efek gangguan terhadap sistem imun dan meningkatkan risiko terjadinya infeksi tambahan terutama pada riwayat penggunaan terapi immunosupresan jangka panjang.⁴¹

Penyakit Inflamasi atau Autoimun Sistem Saraf Pusat Non-MS

Contoh penyakit inflamasi atau autoimun sistem saraf pusat non-MS adalah *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD), ensefalitis autoimun, penyakit anti-MOG, neurosarkoidosis, dan vaskulitis

otak. Pada kasus Covid-19 yang berat, terapi immunosupresan pada pasien dengan penyakit tersebut dapat dihentikan sementara. Pasien dengan NMOSD tidak dianjurkan menghentikan pengobatan sendiri karena akan berisiko relaps. Pasien yang mendapat terapi azathioprine, mycophenolate mofetil, dan methotrexate, dengan atau tanpa prednisolone rutin harus tetap meminum obat-obatannya secara normal.⁴²

Pasien Penyakit Neuromuskular

Beberapa terapi yang sedang diuji coba untuk mengobati Covid-19 seperti klorokuin dan azitromisin dapat memperburuk penyakit miastenia gravis. Kedua obat ini (terutama jika digunakan secara bersama) dapat menyebabkan aritmia jantung. Oleh karena itu pemakaiannya pada pasien penyakit otot Duchenne atau penyakit otot lain yang disertai keterlibatan otot jantung harus dipantau ketat.⁴³

Pasien dengan penyakit neuromuskular berisiko tinggi mengalami penyulit berat apabila terinfeksi Covid-19 jika sudah mengalami kelemahan otot dada atau diafragma yang berat, menggunakan alat bantu nafas, mengalami gangguan fungsi batuk, menggunakan selang bantu nafas, atau mengalami penyakit jantung. Pasien yang sudah mengkonsumsi steroid dalam jangka panjang tidak boleh mendadak berhenti berobat. Jika memungkinkan, pada pasien yang harus melakukan isolasi diri

tetapi sedang menerima terapi parenteral, pengobatannya dilakukan di rumah.

KESIMPULAN

Manifestasi neurologis Covid-19 dapat berupa manifestasi SSP, manifestasi SST, dan manifestasi cedera otot rangka. Neuroinvasi diduga terjadi melalui beberapa mekanisme seperti hiperinflamasi, autoimunitas, dan gangguan koagulasi. Neuroinvasi langsung yang menyebabkan ensefalitis virus masih belum dapat dipastikan. Belum ada pengobatan khusus terkait manifestasi neurologis pada pasien Covid-19 tetapi perlu ada perhatian khusus pada penyulit dan interaksi obat. Sekuele neurologis jangka panjang perlu diantisipasi pada para penyintas yang jumlahnya semakin besar.

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. Chandrashekar 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 Otorhino-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