

KEJANG SEBAGAI KOMPLIKASI INFEKSI COVID-19 : SEBUAH REVIEW SISTEMATIK DAN META-ANALISIS

Chintya Nur Faizah¹, Kharisma Ridho Husodo²¹Dosen, Fakultas Kedokteran Universitas 'Aisyiyah²Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RS Kariadi, Semarang

SUBMISSION TRACK

Submitted : 26 Januari 2025
Accepted : 1 Februari 2025
Published : 2 Februari 2025

KEYWORDS

Covid-19, seizure, neurology
manifestation, meta-analysis

CORRESPONDENCE

E-mail:

chintyanurfaizah@unisayogya.ac.id

A B S T R A C T

Background : Pandemic Corona virus disease 2019 (Covid-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The symptoms of Covid-19 are classically respiratory symptoms. But covid-19 can also affect several organs including the nervous system, both the central nervous system and the peripheral nervous system. This review aims to determine the relationship between the incidence of seizures in patients with Covid-19 infection. **Methods :** Sources of data were obtained from search engine databases from December 1, 2019 to October 1, 2023. The keyword used was "Covid-19" OR "Sars-cov-2" AND "Seizure" OR "Epilepsy". All data were collected for analysis with a forest plot using the Review Manager 5.4.1 application. **Result :** Search results 410 articles (PubMed: 179; Cochrane Library: 47; SCOPUS: 11; Nature Research: 28; Science Direct: 94 and Google Scholar: 51). From the screening inclusion and exclusion criteria, 13 articles were eligible for analysis descriptively and 5 articles were eligible for analysis statistically. Seizure complications in Covid-19 patients are more common found in severe case patients than non-severe case (OR 3,15 95% CI 1,37 – 7,27). **Discussion :** Seizures were neurological complications of covid-19 infection with low number in this study. Acute symptomatic seizures in severe Covid-19 patients possibly had risk factors such as brain hypoxia, shock, multi organ dysfunction, acute cerebrovascular disorder, electrolyte imbalance and others. EEG test and CSF specimen examinations are recommended in COVID-19 patients with seizures and altered mental status.

2024 All right reserved

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](#) license

Pendahuluan

Infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) atau dikenal dengan *corona virus disease 2019* (COVID-19) diidentifikasi pertama kali di Wuhan, China pada bulan Desember, 2019.¹ SARS-CoV-2 adalah virus RNA strain tunggal positif-sense dengan diameter 60-140 nm dan secara struktural memiliki memiliki 4 protein struktural yaitu S (*spike*), E (*envelope*), M (*membrane*), dan N (*nucleocapsid*).³ Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global pada Maret 2020. Per tanggal 4 Oktober 2020, kasus COVID-19 mencapai angka 34.804.348 dengan tingkat mortalitas 7%.² Sedangkan di Indonesia, terdapat 299.506 pasien terinfeksi COVID-19 dengan tren yang masih meningkat. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia tercatat pada angka 3,69%.²

COVID-19 memiliki tingkat penularan yang tinggi dikarenakan cepatnya penyakit ini menular. COVID-19 juga memiliki tingkat gejala yang bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga gejala yang berat.⁴ Parameter yang digunakan antara lain adalah gejala respiratori pasien terutama pneumonia yang menimbulkan sesak napas, saturasi oksigen, adanya kegagalan fungsi organ tubuh dan lainnya.⁴ Beberapa laporan kasus dan hasil penelitian memberikan informasi bahwa COVID-19 dihubungkan dengan gejala non-respiratori, salah satunya adalah gejala neurologi. Pengaruh COVID-19 dalam gejala neurologi diantaranya adalah nyeri kepala,

pusing berputar, kejang, penyakit serebrovaskular, penurunan kesadaran dan lainnya.^{4,5} Pasien COVID-19 pada kasus berat dapat terjadi beberapa komplikasi neurologis yang mengancam nyawa yaitu kejang.⁹ Bahkan terdapat kasus pasien masuk rumah sakit dengan kondisi kejang terlebih dahulu sebelum ditegakkan diagnosis COVID-19.¹²

Kondisi tersebut membuat adanya pertanyaan bagaimana COVID-19 menyebabkan kejang dan seberapa sering muncul pada pasien COVID-19. Pada artikel review ini akan didiskusikan tentang kejadian kejang pada pasien COVID-19 dan apa saja yang mungkin menjadi faktor risiko terjadinya kejang.

Metode

Metode penelitian dalam artikel ini menggunakan rekomendasi PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Gambar 1). Metode pencarian sumber data dilakukan menggunakan *search engine database*, yaitu *PubMed*, *Cochrane Library*, *SCOPUS*, *Science Direct*, *Nature Research* dan *Google Scholar*, dari tanggal 1 Desember 2019 sampai tanggal 1 Oktober 2023. Pencarian dilakukan melalui sumber tersebut secara sistematis menggunakan kata kunci : “COVID-19” OR “SARS-CoV-2” AND “Seizure” OR “Epilepsy”. Hasil pencarian artikel yang berbahasa Inggris dan Indonesia dimasukkan dalam pencarian ini. Artikel berbahasa Indonesia dicari melalui *Google Scholar*. Setiap artikel dilakukan skrining dan telaah oleh kedua penulis secara independen untuk memastikan artikel-artikel yang layak dan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi diantaranya adalah artikel penelitian asli yang mencantumkan kejadian kejang pada pasien COVID-19 (dengan metode penelitian : case control, cohort, cross sectional, studi retrospektif, case series), artikel dengan bahasa Inggris atau Indonesia, dipublikasikan antara 1 Desember 2019 hingga 1 Oktober 2023. Skrining dilakukan berdasarkan judul dan abstrak, untuk selanjutnya diakses naskah lengkap (*full text*) dari artikel yang dinilai layak.

Artikel yang dieksklusi dan masuk kriteria inklusi diskriminasi berdasarkan diagram PRISMA. Eksklusi diantaranya dilakukan pada artikel dengan kriteria : tidak membahas hubungan kejang dan COVID-19, laporan kasus, artikel review ahli (*expert opinion*), artikel review, tidak dalam bahasa Inggris atau Indonesia, duplikat dari dua sumber atau lebih *database*. Jika ada perbedaan atau perselisihan pendapat diantara kedua penulis, maka dilakukan diskusi diantara kedua penulis. Data yang diekstraksi dari artikel yang dimasukkan dalam review yaitu : penulis artikel, desain penelitian, subjek penelitian, hasil temuan kejang baik secara klinis maupun data yang mendukung, dan limitasi. Semua data dikumpulkan untuk dilakukan analisis secara kualitatif oleh kedua penulis dan secara statistik dengan *forest plot* menggunakan aplikasi *Review Manager 5.4.1*. Karena pada artikel ini menggunakan data sekunder yang telah terpublikasi, maka izin etis tidak diperlukan untuk penelitian ini.

Hasil

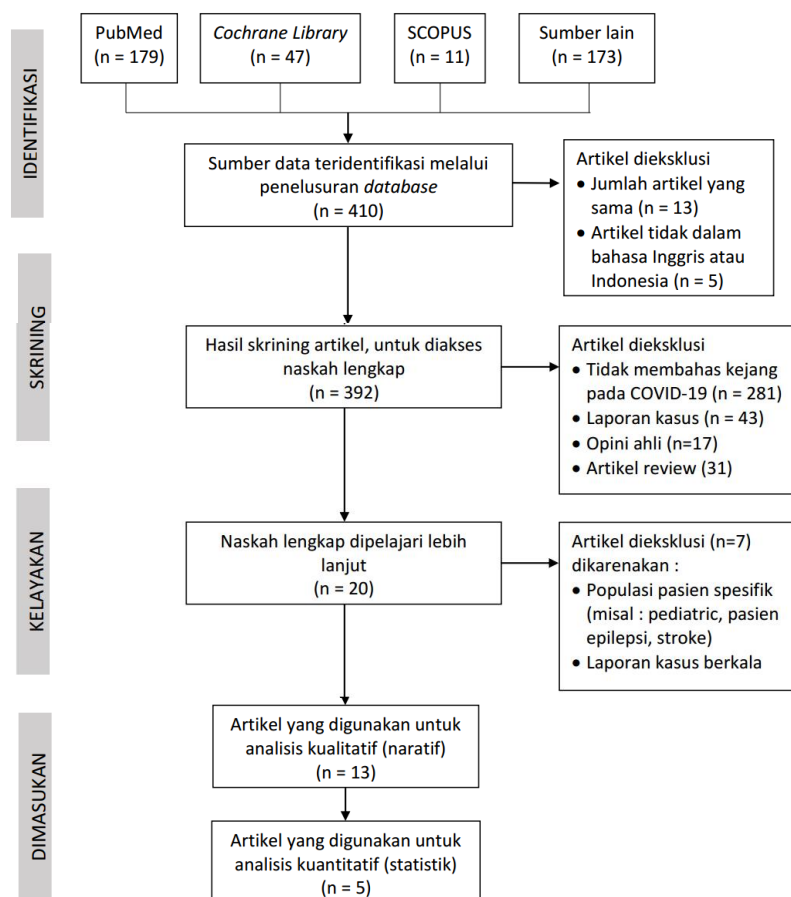
Pencarian sumber data

Pencarian melalui *search engine database* ditemukan sejumlah 410 artikel. Skrining semua artikel berdasarkan judul dan abstrak dilakukan kemudian sebanyak 12 artikel dieksklusi karena hasil artikel yang sama dan dipublikasikan di luar bahasa Inggris dan Indonesia. Naskah lengkap kemudian diakses untuk memasukkan artikel yang mencatat kasus kejang pada pasien COVID-19 dan didapatkan sebanyak 281 artikel dieksklusi. Kriteria lain untuk eksklusi artikel diantaranya merupakan artikel dengan tipe laporan kasus (40), pendapat ahli (51) dan artikel review (31). Sebanyak 7 artikel dieksklusi dikarenakan subjek studi tidak merata dan pada populasi dengan penyakit kondisi khusus (misalnya epilepsi, stroke, penurunan kesadaran). Hasilnya, didapatkan sebanyak 13 artikel untuk dipelajari lebih lanjut. Analisis secara

dekskriptif naratif dilakukan untuk 13 artikel semuanya sedangkan analisis secara statistik dilakukan hanya pada 5 artikel, dikarenakan hanya 5 artikel tersebut yang mencantumkan derajat keparahan dari subjek studi.

Diantara artikel yang diperoleh terdapat 7 artikel dengan desain penelitian retrospektif, 1 artikel dengan desain penelitian prospektif, 1 artikel dengan desain penelitian kohort dan 4 penelitian dengan desain penelitian *cross sectional*. Data pasien yang dikumpulkan dari semua artikel tersebut berasal dari berbagai negara yaitu Cina, Pakistan, Spanyol, dan Amerika Serikat. Besar sampel dari tiap artikel berkisar antara 35 sampai 40469 pasien. Data karakteristik artikel dan pasien disajikan pada tabel 1. Semua artikel melaporkan jumlah pasien COVID-19 dengan kejadian kejang.

Diagnosis pasien COVID-19 pada artikel yang terkumpul dilakukan dengan test positif RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) dari spesimen swab nasofaring atau orofaring, rapid test SARS-CoV-2 dengan IgM-IgG positif atau IgG. wberubah dari negatif ke positif, diagnosa ICD-10 COVID-19 pada rekam medis. Hanya 5 artikel yang mencantumkan tingkat keparahan infeksi COVID-19 dan kejadian kejang.



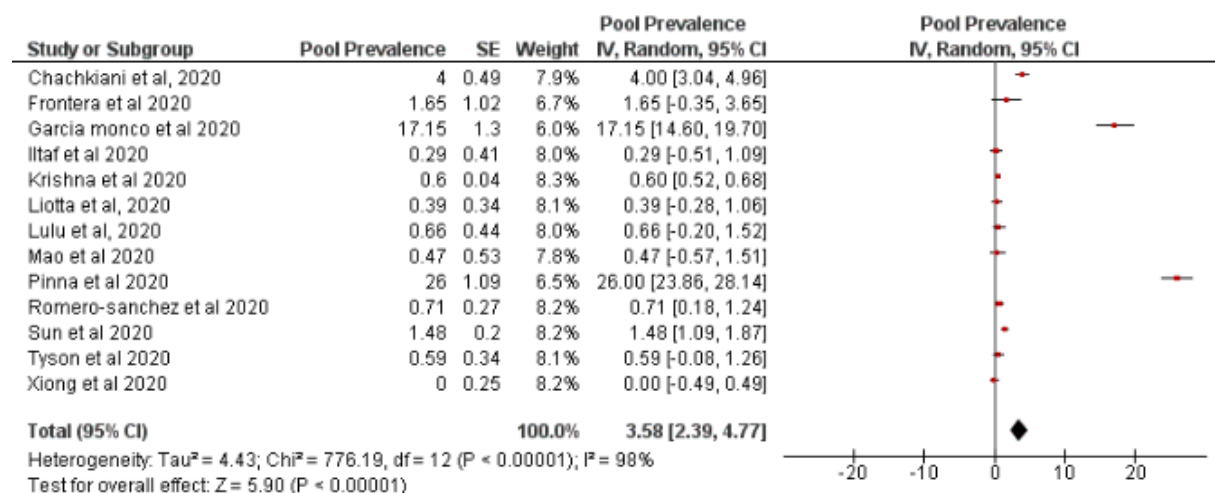
Gambar 1. Alur Diagram PRISMA pada studi

Pool Prevalence Kejang pada Pasien COVID-19

Kejadian kejang pada setiap studi berkisar antara 0% sampai 26 %. Pada studi Xiong *et al*¹⁰, didapatkan total sampel pasien 917 tetapi manifestasi neurologis untuk kejang tidak

tercatat. Sementara pada studi Pinna *et al*¹², memiliki prevalensi kejadian kejang yang paling tinggi diantara studi lainnya yaitu 26%. Analisis menunjukkan bahwa *pool prevalence* kejang pada pasien COVID-19 sangat signifikan secara statistik ($p < 0,01$) dan derajat heterogenitas tinggi ($I^2 = 98\%$). Analisis subgroup untuk pasien *severe* dan *non-severe* tidak dilakukan karena hanya 5 artikel yang mencantumkan subgroup tambahan tersebut.

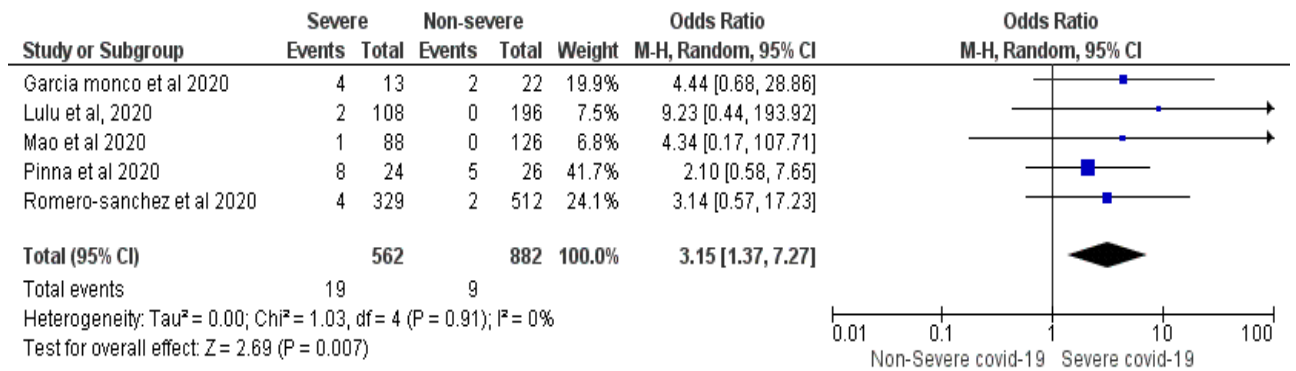
Sebagian besar dari studi yang dikumpulkan kejang ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis pasien tanpa adanya pemeriksaan lebih lanjut seperti riwayat kejang atau epilepsi, pemeriksaan EEG atau pemeriksaan radiologis kepala (CT scan atau MRI). Keterlibatan kondisi stres akut merupakan faktor risiko terjadinya kejang pada kasus infeksi COVID-19 diantaranya adalah tingginya D-Dimer^{8,12,15}, tingginya CRP^{6,8,12}, tingginya LDH^{12,15}, tingginya CK^{6,12}, rendahnya albumin¹⁵, tingginya kadar glukosa darah¹⁵, tingginya peptida natriuretik otak¹⁵, tingginya ferritin⁸ dan tingginya fibrinogen⁸. Hipoksia juga diduga sebagai faktor risiko terjadinya gejala kejang akut^{6,9,15}. Kejang pada kasus infeksi virus seperti COVID-19 juga dihubungkan dengan terjadinya kenaikan sitokin⁷ atau ensefalitis dan ensefalopati^{8,16}. Dari keseluruhan artikel, faktor risiko kejang pada pasien COVID-19 adalah hipoksia, gangguan metabolik, penurunan kesadaran, syok, sepsis, disfungsi multi organ, kelainan serebrovaskular, ketidakseimbangan elektrolit.



Gambar 2. Forest plot dari pool prevalence kejang pada pasien COVID-19

Kejadian Kejang pada Pasien COVID-19

Kriteria tingkat keparahan pada studi diklasifikasikan dengan berbagai macam protokol diantaranya adalah CURB-65, PORT score, *American Thoracic Society Guidelines for community-acquired pneumonia*. Analisis secara statistik dengan *random-effects* untuk kejadian kejang pada pasien COVID-19 *severe* dan *non-severe* menunjukkan perkiraan titik keseluruhan proporsi dengan 95% CI yang sesuai. Forest plot untuk perbandingan kejadian kejang pada pasien COVID-19 *severe* dan *non-severe* terlihat pada gambar 2. Komplikasi kejang pada pasien COVID-19 lebih sering ditemukan pada pasien dengan kasus *severe* dibandingkan kasus *non-severe* (OR 3,15 95% CI 1,37 – 7,27). Analisis menunjukkan bahwa hubungan kejang pada pasien COVID-19 *severe* dan *non-severe* tidak signifikan secara statistik ($p = 0,91$) dan derajat heterogenitas yang rendah ($I^2 = 0\%$).



Gambar 3. *Forest plot* dari meta-analisis kejadian kejang pada pasien COVID-19 *severe* dan *non-severe*.

Tabel 1. Karakteristik studi dan pasien pada artikel yang diperoleh

Studi / Negara	Jumlah sampel	Desain Studi	Diagnosis COVID-19	Kejadian kejang (%)	Manifestasi kejang	Temuan lainnya	Limitasi
Mao et al / Cina ⁵	214 Severe 88 Non-severe 126	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen swab tenggorok	1 (0,47%)	Angka kejadian kejang adalah 1 pasien dengan tingkat keparahan <i>severe</i> . Sudden onset selama 3 menit.	Manifestasi neurologi paling banyak <i>dizziness</i> (16,8%), nyeri kepala (13,1%) dan penurunan kesadaran (7,5%)	Tidak ada pemeriksaan analisis CSF, EEG, atau pemeriksaan neuologis yang menunjang. Kejang dicatat berdasarkan gejala klinis saat muncul.
Romero-Sanchez et al / Spanyol ⁶	841 Severe 329 Non-severe 512	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen swab tenggorok (85,7%) dan rapid test IgM/IgG (12,1%)	6 (0,71%)	Kejadian kejang didapatkan pada pasien <i>severe</i> sebanyak 4 dan pasien <i>non-severe</i> sebanyak 2. Hanya 1 dari 6 yang memiliki riwayat epilepsi. Faktor risiko adanya manifestasi neurologis adalah hipoksemia dan perubahan marker metabolik.	2 diantara 4 kasus <i>severe</i> , pasien terjadi perdarahan intraserebral. Temuan lain yang mendukung diantaranya memiliki gangguan kognisi, usia tua 66-80th, kadar CK tinggi dan kadar CRP tinggi.	Tidak ada data pemeriksaan neurologis lengkap, analisis CSF dan EEG.
Nalleballe et al / Amerika Serikat ⁷	40469	Potong lintang	Kode diagnosis ICD-10 untuk COVID-19	258 (0,6%)	Kejadian kejang 0,6%. Turunnya ambang kejang pada pasien COVID-19 diduga karena naiknya sitokin.	Sebanyak 22,5% pasien COVID-19 terjadi manifestasi neuropsikiatri. Mekanisme yang mendasari adalah infiltrasi ke SSP secara langsung, disregulasi sitokin, perubahan sel imun tepi dan autoimun proses post infeksi	Sampel penelitian besar tetapi data yang disajikan kurang lengkap. Diagnosis hanya berdasarkan kode diagnosis pada rekam medis. Pemeriksaan penunjang EEG, analisa CSF, CT scan, dan neurologis yang mendukung tidak ada.

Garcia-Monco <i>et al</i> / Spanyol ⁸	35 Severe 13 Non-severe 22	Potong lintang	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring	6 (17,15%)	Angka kejadian kejang 4 pada pasien <i>severe</i> dan 2 pada pasien <i>non-severe</i> . Kejang pada COVID-19 dihubungkan dengan adanya ensefalopati atau ensefalitis.	Hasil yang mendukung pemeriksaan kejang yaitu tingginya kadar CRP, D-dimer, Ferritin dan Fibrinogen. CT scan pada pasien hasilnya tidak relevan menurut penulis.	Analisis RT-PCR COVID-19 dari CSF hanya dilakukan pada 8 pasien dan hasilnya negatif semua. Pemeriksaan neurologis tidak lengkap dikarenakan kondisi pandemi.
Lu <i>et al</i> / Cina ⁹	304 Severe 108 Non severe 196	Kohort	Diagnosis berdasarkan <i>Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 6)</i> dengan deteksi positif asam nukleat	2 (0,66%)	Tidak ada subjek dengan riwayat epilepsi. Tercatat 2 <i>seizure-like events</i> . Diduga dikarenakan reaksi stres akut dan hipokalsemi	Dari 304 pasien memiliki risiko untuk terjadi kejang pada kondisi akut. COVID-19 memiliki risiko minimal terhadap kejang	Tidak ada pemeriksaan EEG pada pasien kejang atau evaluasi berkala.
Xiong <i>et al</i> / Cina ¹⁰	917 Severe 319 Non-severe 598	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen swab tenggorok	0 (0%)	Tidak ada kejadian kejang yang tercatat pada studi ini.	Pasien COVID-19 beresiko terjadinya manifestasi neurologis yang kritis jika usia lebih dari 60 tahun. Dari 39 yang terjadi manifestasi neurologi kritis, 10 pasien terjadi stroke dan 25 pasien terjadi penurunan kesadaran.	Pemeriksaan EEG, analisis CSF dan neurologis lengkap tidak dilakukan karena kondisi pandemi.
Iltaf <i>et al</i> / Pakistan ¹¹	350	Potong lintang	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring atau orofaring	1 (0,29%)	Pasien COVID-19 yang mengalami kejang hanya 1. Pasien usia lebih dari 50th.	Tidak ada temuan lain pada studi ini.	Tidak dilakukan pemeriksaan penunjang baik radiologis maupun laborat.
Pinna <i>et al</i> / Amerika Serikat ¹²	50 Severe 24	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen	13 (26%)	Kejadian kejang 13 dengan	Pada kelompok pasien <i>severe</i>	Penelitian ini hanya mengambil

	Non-severe 26		swab nasofaring		pembagian 8 pada pasien <i>severe</i> dan 5 pada pasien <i>non severe</i> . Kejang diduga adanya keterlibatan reseptor ACE2 yang diekspresikan sel glia dan neuron menjadi target virus SARS-CoV-2. Virus dapat menyerang secara hematogen, infiltrasi melalui SST, dampak langsung endotel, atau dampak dari kondisi hiperkoagulasi	didapatkan hasil leukosit tinggi, D-Dimer tinggi, CRP tinggi, LDH tinggi dan CK tinggi.	sampel pada bagian departemen neurologi di Rumah Sakit tersebut. Tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan neurologi lengkap. Sehingga follow up pasien jangka panjang tidak ada.
Tyson <i>et al</i> / Amerika Serikat ¹³	506	Potong Lintang	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring	3 (0,59%)	3 pasien COVID-19 yang kejang, salah satunya memiliki riwayat kejang. 1 pasien tercatat terjadi status epileptikus dan akhirnya meninggal.	Tidak ada data penunjang laborat dan radiologi.	Studi dilakukan hanya pada pasien COVID-19 yang meninggal. Pasien kejang yang survive tidak tercatat. Pemeriksaan neurologis dan penunjang tidak lengkap. Pemeriksaan radiologis dan laborat tidak disertakan.
Chachkiani <i>et al</i> / Amerika Serikat ¹⁴	250	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen tidak disebutkan	10 (4%)	Kejang terjadi pada 10 pasien. Pasien dengan kejang memiliki <i>outcome</i> yang buruk dan cenderung membutuhkan intubasi	Tidak ada pemeriksaan penunjang yang disertakan pada studi ini.	Pemeriksaan radiologis dan laborat tidak disertakan.
Sun <i>et al</i> / Cina ¹⁵	1550	Retrospektif observasional	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring atau IgM + IgG positif atau IgG	23 (1,48%)	Dari 23 total kejang, 13 pasien adalah kejang epileptik awitan baru sementara 10 sisanya kejang	Pada studi ini pasien kejang memiliki karakteristik laborat yaitu D-dimer tinggi, albumin	Pasien tidak dilakukan pemeriksaan neurologis lengkap dan

			yang berubah dari negatif menjadi positif		epileptik rekuren dengan riwayat epilepsi. Pasien COVID-19 muncul kejang karena faktor risiko infeksi serebral, hipoksia, kelainan metabolik, cedera otak, riwayat operasi neurologi, gagal organ, Sejumlah 2 pasien kejang ditemukan pada pasien <i>non-severe</i> .	rendah, LDH tinggi, kadar glukosa tinggi, peptida natriuretik otak tinggi. Perlu memberika obat anti epilepsi pada pasien dengan kejang epileptik awitan baru atau rekuren.	
Liotta <i>et al</i> / Amerika Serikat ¹⁶	509 Severe 134 Non severe 375	Retrospektf observasional	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring atau cairan lavemen bronkus-alveolus	2 (0,39%)		Penunjang laborat tidak disajikan pada kelompok <i>severe</i> dan <i>non-severe</i> atau kejang dan non kejang. Penelitian ini berfokus pada ensefalopati. Hasil analisis RT-PCR SARS-CoV-2 dari CSF hanya dilakukan pada 18 sampel. Sementara analisis CSF biasa dilakukan pada 26 sampel.	Pasien sebagian besar tidak diperiksa oleh neurologis. Pemeriksaan CT-scan atau MRI tidak tersedia dikarenakan kondisi pandemi. Tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan radiologis karena kondisi yang tidak memungkinkan
Frontera <i>et al</i> / Amerika Serikat ¹⁷	4491	Retrospektf observasional	RT-PCR dari spesimen swab nasofaring	74 (1,65%)	Dari 74 pasien COVID-19 dengan kejang, 34 pasien tidak memiliki riwayat kejang atau epilepsi. Kejadian kejang dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit dilihat dari intubasi, skor SOFA, gagal ginjal akut		

Diskusi

Dari hasil studi yang telah dilakukan, pada pasien COVID-19 ditemukan manifestasi kejang dan juga manifestasi neurologis lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi virus SARS-CoV-2 juga berdampak pada keterlibatan sistem saraf pada penyakit ini. Mekanisme virus yang mengakibatkan adanya keterlibatan gangguan sistem saraf masih belum dipahami secara jelas. Sebuah studi menyatakan bahwa *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) merupakan reseptor fungsional untuk virus SARS-CoV pada manusia¹⁸. ACE2 tersebar luas di tubuh manusia, termasuk sel epitel alveoli, mukosa hidung, saluran cerna, dan juga sel endotel otak^{19,20}. ACE2 juga diekspresikan di otak manusia (khususnya sel neuronal dan glial), yang mungkin menjadi alasan infeksi sistem saraf pusat oleh SARS diamati secara teratur. Virus SARS-CoV-2 masuk ke otak terutama melalui *olfactory bulb* yang mengakibatkan penyebaran transneuronal cepat ke area otak lain, sehingga terjadi inflamasi dan demielinasi^{20,21}. Setelah infeksi terjadi di otak, virus dapat mencapai seluruh otak dan CSF dalam waktu kurang dari tujuh hari^{4,21}. Masalah neurologis yang ditemukan pada penderita infeksi COVID-19 antara lain: kejang demam, kejang, perubahan status mental, ensefalomielitis, dan ensefalitis²¹. Pertanda adanya proses inflamasi dan kerusakan jaringan dapat dilihat pada studi ini dengan naiknya penanda seperti LDH, CRP, dan CK.^{6,8,12,15} Untuk membuktikan adanya keterlibatan pada otak, maka perlu dilakukan analisis CSF untuk pemeriksaan RT-PCR. Dari studi yang diperoleh dilakukan pada 2 studi yaitu 8 sampel dan 26 sampel. Hasil dari keseluruhan sampel untuk pemeriksaan RT-PCR COVID-19 pada spesimen CSF adalah negatif, sementara untuk spesimen swab tenggorok positif.^{8,17} Hal ini kemungkinan karena titer virus yang rendah di CSF dan penyebaran virus SARS-CoV-2 bersifat sementara yang ditunjukkan oleh IgM anti-SARS-CoV-2 dan IgG yang tidak terdeteksi dalam sampel CSF pasien COVID-19.^{26,36}

Badai sitokin adalah konsekuensi yang dramatis dan merugikan pada infeksi COVID-19 dikarenakan terjadinya pelepasan secara cepat mediator sitokin inflamasi yang menghasilkan respons sistemik.²² Sitokin dapat melewati sawar darah-otak, menyebabkan peradangan saraf, yang dapat berkontribusi pada perkembangan sindrom pasca stroke, ensefalopati, penurunan ambang kejang dan penyakit neurodegeneratif kronis^{7,22}. Bukti badai sitokin juga telah dilaporkan pada subkelompok pasien dengan COVID-19 yang parah. Dengan demikian, badai sitokin harus dianggap sebagai kemungkinan penyebab kerusakan saraf lain pada pasien dengan perjalanan penyakit COVID-19 yang parah. Sitokin yang dilepaskan selama badai sitokin terkait COVID-19 termasuk interleukin seperti IL-6 dan IL-1 β , faktor perangsang koloni granulosit, faktor perangsang koloni granulosit-makrofag, dan faktor nekrosis tumor.^{23,24} Di antaranya, peningkatan kadar IL-6 telah ditemukan sebagai penanda umum pada pasien COVID-19 dengan kondisi parah dan inflamasi pada sistem saraf.^{22,23} Laporan klinis sebelumnya telah mengaitkan peningkatan kadar IL-6 dengan terjadinya kejang demam.²² Studi yang dilakukan Cao²⁵, melakukan uji klinis untuk menilai pengobatan pasien COVID-19 dengan tocilizumab, terapi antibodi yang menargetkan reseptor IL-6. Dalam kelompok eksperimental terjadi perbaikan pada fungsi pernafasan dan penurunan demam. Dalam penelitian lain, tikus model encephalomyelitis menunjukkan induksi kejang akut dengan peningkatan paralel tingkat IL-6. Hal ini mendukung bahwa infeksi COVID-19 sering dikaitkan dengan demam dan peningkatan kadar IL-6, serta terdapat risiko penurunan ambang kejang. Tetapi, belum ada temuan yang mendukung hal tersebut.²²

Hipoksemia akut pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan ensefalopati iskemik hipoksia.^{9,28} Walaupun hipoksia terjadi pada semua jaringan di dalam tubuh, kondisi ini sangat merusak jaringan otak karena konsumsi oksigen di otak yang cepat. Sel-sel otak sangat rentan ketika terjadi kehilangan sebagian oksidasi.²⁹ Hipoksia ensefalopati yang berkepanjangan dapat menyebabkan demielinasi atau menyebabkan perdarahan mikro struktur *white matter* otak. Hipoksemia berkepanjangan juga dapat menyebabkan cedera sel oligodendroglial, yang

berperan sebagai selubung mielin sel saraf sehingga kerusakan oligodendroglial menyebabkan demielinasi. Hipoksia berkepanjangan juga menyebabkan gangguan BBB yang menyebabkan kebocoran kapiler yang dapat menghasilkan perdarahan mikro.²⁸ Hipoksia yang berujung pada demielinasi dan perdarahan mikro mengakibatkan hipereksitabilitas sel neuron otak sehingga terjadilah kejang.³⁰

COVID-19 juga memiliki manifestasi terhadap metabolik lainnya yaitu hiperkoagulabilitas. Koagulopati, dalam bentuk tromboemboli vena dan arteri, muncul sebagai salah satu gejala sisa yang paling parah dari penyakit ini. Koagulopati juga digunakan sebagai prognostik dengan hasil yang lebih buruk.³¹ Laporan tentang insiden trombosis yang tinggi meskipun dengan antikoagulasi dosis profilaksis dan terapeutik menimbulkan pertanyaan tentang patofisiologi unik dari penyakit COVID-19. Adanya respon inflamasi yang tinggi sehingga menyebabkan trombo-inflamasi, melalui mekanisme seperti badai sitokin, aktivasi komplemen, dan endotelitis yang diinduksi keterlibatan virus SARS-CoV-2 yang berikatan dengan ACE2.^{32,33} Pada studi ini penanda koagulopati yang tercatat adalah peningkatan D-dimer. Hubungan antara kejadian kejang dengan koagulopati tidak secara langsung berhubungan. Komplikasi koagulopati pada pasien COVID-19 akan berisiko terjadinya gangguan serebrovaskular yaitu yang paling banyak adalah stroke iskemik. Kejadian kejang pada pasien tua (sebelumnya tidak ada riwayat kejang) paling banyak disebabkan oleh stroke (sebanyak 3-10%).³⁴

Pool prevalence kejang pada kejadian berkisar antara 0% sampai 26 %. Analisis menunjukkan bahwa *pool prevalence* kejang pada pasien COVID-19 berada di angka 3,58 % (95% CI 2.39-4.77). Perbedaan jauh pada setiap studi dikarenakan belum adanya studi dengan desain studi *randomized control trial* sehingga sampling subjek yang diikuti dalam penelitian adalah pasien berbasis rumah sakit dengan hasil test COVID-19 positif dengan keterlibatan atau komplikasi kejadian kejang. Pasien dengan hasil test COVID-19 positif tapi tidak dirawat di rumah sakit, misal karena tidak bergejala dan melakukan isolasi mandiri, tidak diikuti pada penelitian ini. Pasien yang dirawat di rumah sakit pada dasarnya adalah pasien dengan gejala klinis mengkhawatirkan (tingkat keparahan sedang hingga berat).

Secara data, kejadian kejang pada pasien COVID-19 lebih banyak ditemukan pada pasien dengan kasus *severe* dibandingkan kasus *non-severe*. Meskipun secara statistik tidak signifikan, tetapi pernyataan tersebut secara teori dapat diterima. Kejadian stress akut pada pasien COVID-19 yang mengakibatkan terjadinya hipoksia, peningkatan inflamasi, badai sitokin, gangguan metabolit, koagulopati (yang mengakibatkan gangguan serebrovaskular) akan berdampak pada kerusakan otak.^{9,21} Rusaknya sel-sel neuron otak mengakibatkan berbagai macam komplikasi gejala seperti penurunan kesadaran dan kejang.^{9,21,22} Sehingga pada pasien COVID-19 *severe* perlu diwaspadai terjadinya keterlibatan neurologis khususnya kejang, terlebih jika pada pasien terdapat faktor risiko untuk terjadinya kejang seperti riwayat kejang atau epilepsi sebelumnya, adanya hiperkoagulopati, kondisi hipoksemia, gangguan metabolit dan elektrolit dan lain-lain.⁹

Namun, selama krisis COVID-19 saat ini, studi apa pun yang terkait dengan kondisi ini sebaiknya ditinjau dan dipublikasikan karena urgensi yang diakui untuk mengkarakterisasi dan memberikan solusi untuk memerangi pandemi ini.³⁵ Sementara hasil yang tidak signifikan disebabkan dari bias publikasi, fenomena ini juga dapat dijelaskan oleh alasan lain, seperti pengecualian artikel non-bahasa Inggris atau Indonesia (batasan yang diakui dari tinjauan ini), heterogenitas klinis, desain metodologi yang buruk, dan adanya peluang.

Kesimpulan dari pembahasan sistematik dan meta-analisis studi menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dapat terjadi komplikasi kejang dengan faktor risiko diantaranya adanya keterlibatan infeksi langsung di otak, hipoksia, koagulopati, gangguan metabolit dan elektrolit. Virus SARS-CoV-2 dapat menyerang otak karena migrasi melalui sistem saraf tepi atau terjadinya ikatan dengan ACE2 pada sel neuron, sel glial dan sel endotel di otak. Kejang masih

merupakan bagian kecil dibandingkan manifestasi neurologis lainnya. Pasien COVID-19 *severe* perlu diwaspadai adanya kemungkinan terjadinya komplikasi kejang beserta faktor risikonya. Pemeriksaan EEG dan RT-PCR SARS-CoV-2 dengan spesimen CSF perlu dilakukan untuk deteksi dini.

Untuk mendukung temuan ini, kinerja studi prospektif yang lebih besar dan sesuai secara etika harus dilakukan; melihat tanda dan gejala ini sejak dini, dan dengan hati-hati mendokumentasikan komplikasi dan hasil selama perjalanan penyakit.

Etika penelitian

Karena pada artikel ini menggunakan data sekunder yang telah terpublikasi, maka izin etis tidak diperlukan untuk penelitian ini.

Pernyataan penulis

KRH: konsep dan desain studi, supervision, penyusunan naskah awal dan formatnya, analisis dan interpretasi hasil, revisi akhir. CNF: konsep dan desain studi, ekstraksi data, persiapan manuskrip, review naskah lengkap.

Studi kami memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, desain studi yang diperoleh sebagian besar studi observasi retrospektif dan potong lintang sehingga kemungkinan bias studi cukup tinggi. Kedua, studi kami juga terbatas pada bahasa Inggris dan Indonesia. Ketiga, beberapa penelitian menggunakan standar yang berbeda misal ketentuan diagnosis COVID-19, tingkat keparahan COVID-19. Keempat, sebagian besar penelitian yang termasuk dalam penelitian ini hanya mengikuti pasien dengan gejala sedang berat (pasien harus dirawat di rumah sakit) sementara pasien terkonfirmasi positif COVID-19 tanpa gejala atau dengan gejala ringan tidak diikutsertakan. Hasil ini berdampak adanya perbandingan antar literatur juga terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memberikan perspektif yang berbeda dari temuan neurologis pasien COVID-19 dari negara lain.

Daftar Pustaka :

1. World Health Organization. 2020. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report*. Online. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>, diakses pada tanggal 10 Oktober 2024
2. Gugus Tugas Pecepatan Penanganan COVID-19. COVID-19. 2020. <https://www.covid19.go.id/> diakses pada tanggal 4 Oktober 2024
3. Conzelman C., Gilg A., Gros R., Schutz D., Preising N., Standker L., Jahrsdörfer B., Schrezenmeier H., Sparrer K.M.J., Stamminger T., Stenger S., Munch J., Müller J.A. 2020. An enzyme-based immunodetection assay to quantify SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Research* 181 (2020) 104882
4. Böhmwald K., Galvez N., Ríos M., Kalergis A.M. 2020. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12386.
5. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y. 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun; 77(6): 1–9.
6. Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Fera-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopelana-Garay, D., Moreno, Y., Ahmad, J., ... Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>

7. Nalleballe, K., Reddy Onteddu, S., Sharma, R., Dandu, V., Brown, A., Jasti, M., Yadala, S., Veerapaneni, K., Siddamreddy, S., Avula, A., Kapoor, N., Mudassar, K., & Kovvuru, S. (2020). Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 71–74.
8. García-Moncó, J. C., Cabrera-Muras, A., Collía-Fernández, A., Erburu-Iriarte, M., Rodrigo-Armenteros, P., Oyarzun-Irazu, I., Martínez-Condor, D., Bilbao-González, A., Carmona-Abellán, M., Caballero-Romero, I., & Gómez-Beldarrain, M. (2020). Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(11), 3031–3038. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04714-w>
9. Lu L., Xiong W., Lie D., Liu J., Yang D., Li N., Mu J., Guo J., Li W., Wang G., Gao H., Zhang Y., Lin M., Chen L., Shen S., Zhang H., Sander J.W., Luo J., Chen S., Zhou D. 2020. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020;00:1–5
10. Xiong, W., Mu, J., Guo, J., Lu, L., Liu, D., Luo, J., Li, N., Liu, J., Yang, D., Gao, H., Zhang, Y., Lin, M., Shen, S., Zhang, H., Chen, L., Wang, G., Luo, F., Li, W., Chen, S., He, L., ... Zhou, D. (2020). New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*, 95(11), e1479–e1487. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010034>
11. Iltaf, S., Sr, Fatima, M., Salman, S., Sr, Salam, J. U., & Abbas, S. (2020). Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic. *Cureus*, 12(8), e9846. <https://doi.org/10.7759/cureus.9846>
12. Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavarez, T., Dafer, R. M., Garg, R., Osteraas, N. D., Pellack, D. R., Asthana, A., Fegan, K., Patel, V., Conners, J. J., John, S., & Silva, I. D. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the neurological sciences*, 415, 116969. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>
13. Tyson, B., Erdodi, L., Ray, S., & Agarwal, P. (2020). Altered mental status in 71 deaths due to COVID-19. *The International journal of neuroscience*, 1–4. Advance online publication.
14. Chachkhiani, D., Soliman, M. Y., Barua, D., Isakadze, M., Villemarette-Pittman, N. R., Devier, D. J., & Lovera, J. F. (2020). Neurological complications in a predominantly African American sample of COVID-19 predict worse outcomes during hospitalization. *Clinical neurology and neurosurgery*, 197, 106173. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106173>
15. Sun, M., Ruan, X., Li, Y., Wang, P., Zheng, S., Shui, G., Li, L., & Zhang, H. (2020). Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: a retrospective study in Wuhan. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, S1201-9712(20)32191-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1475>
16. Liotta, E.M., Batra, A., Clark, J.R., Shlobin, N.A., Hoffman, S.C., Orban, Z.S. and Koralnik, I.J. (2020), Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. doi:10.1002/acn3.51210
17. Frontera, J. A., Sabadia, S., Lalchan, R., Fang, T., Flusty, B., Millar-Verneti, P., Snyder, T., Berger, S., Yang, D., Granger, A., Morgan, N., Patel, P., Gutman, J., Melmed, K., Agarwal, S., Bokhari, M., Andino, A., Valdes, E., Omari, M., Kvernlund, A., ... Galetta, S. (2020). A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19

- Patients in New York City. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000010979. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>
18. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637.
19. Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
20. Alenina, N., & Bader, M. (2019). ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochemical research*, 44(6), 1323–1329. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2679-4>
21. Asadi-Pooya A. A. (2020). Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*, 79, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.005>
22. Vohora, D, Jain, S, Tripathi, M, Potschka, H. COVID-19 and seizures: Is there a link?. *Epilepsia*. 2020; 61: 1840– 1853. <https://doi.org/10.1111/epi.16656>
23. Nie S, Zhao X, Zhao K, Zhang Z, Zhang Z, Zhang Z. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042283>
24. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020;160(3):261–268. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>
25. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269–70.
26. Duong L, Xu P, Liu A. 2020. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 patient in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*, S0889-1591(20):30509-2.
27. Alapirtti T, Lehtimäki K, Nieminen R, Mäkinen R, Raitanen J, Moilanen E, et al. 2018. The production of IL-6 in acute epileptic seizure: a video-EEG study. *J Neuroimmunol*. 2018;15(316):50–5.
28. Parry, A. H., Wani, A. H., & Yaseen, M. (2020). Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Academic radiology*, 27(9), 1329–1330. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.024>
29. Rheims, S., Alvarez, B. M., Alexandre, V., Curot, J., Maillard, L., Bartolomei, F., Derambure, P., Hirsch, E., Michel, V., Chassoux, F., Tourniaire, D., Crespel, A., Biraben, A., Navarro, V., Kahane, P., De Toffol, B., Thomas, P., Rosenberg, S., Valton, L., Bezin, L., ... REPO2MSE study group (2019). Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*, 92(3), e183–e193.
30. Ingram, J., Zhang, C., Cressman, J. R., Hazra, A., Wei, Y., Koo, Y. E., Žiburkus, J., Kopelman, R., Xu, J., & Schiff, S. J. (2014). Oxygen and seizure dynamics: I. Experiments. *Journal of neurophysiology*, 112(2), 205–212. <https://doi.org/10.1152/jn.00540.2013>
31. Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*, 194, 101–115.
32. Guan W.J. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
33. Huang C. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
34. Luca C.D., Virtuoso A., Maggio N., dan Papa M. 2017. Neuro-Coagulopathy : Blood Coagulation Factors in Central Nervous System Diseases. *Int J Mol Sci*, Volume 18 (10) : 2128

35. Bedford, J., Enria, D., Giesecke, J., Heymann, D. L., Ihekweazu, C., Kobinger, G., Lane, H. C., Memish, Z., Oh, M. D., Sall, A. A., Schuchat, A., Ungchusak, K., Wieler, L. H., & WHO Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards (2020). COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1015–1018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30673-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30673-5)
36. Ar-Rochmah M., Satiti S., Setyopranoto I., Harahap I.S.K., Sejahtera D.P., Nugroho D.B. dan Sutarni S. 2020. Neurological findings in patients with COVID-19: a systematic review. *J Med Sci*, Volume 52, Number 3 (SI), 2020, Juli: 111-124