**SINDROMA NEUROLOGIS LONG-COVID;**

**APA DAN BAGAIMANA MENANGANINYA**

Andika Okparasta

Divisi Neuroinfeksi-Imunologi, Ilmu Penyakit Syaraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

Email : andikaazizah@gmail.com

**ABSTRAK**

‘Long-COVID’ merupakan gangguan kesehatan yang sering dialami pasien setelah sembuh dari COVID-19. ‘Long-COVID’ dapat terjadi pada kasus COVID-19 gejala ringan, sedang maupun berat, dan juga pada kasus asimptomatik. Sindrom ‘long-COVID’ dapat terjadi lebih dari 4 minggu. Berbagai sistem dapat terlibat pada ‘long-COVID’, termasuk sistem saraf dengan gejala yang timbul meliputi sistem saraf pusat maupun sistem saraf tepi. Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari patofisiologi terjadinya’long-COVID’, mekanisme tadi diawali oleh proses inflamasi yang terjadi pada awal infeksi. Belum ada panduan tatalaksana sindroma neurologis long-COVID sehingga tatalaksana sindroma neurologis long-COVID tergantung dari gejala yang ada.

**Kata kunci : long-COVID, post-COVID, SARS-CoV2**

**ABSTRACT**

Long-COVID is a health disorder that patients often experience after recovering from COVID-19. Long-COVID can occur in mild, moderate, or severe cases of COVID-19, as well as in asymptomatic cases. The long-COVID syndrome can last longer than 4 weeks. A variety of systems can be involved in long-COVID, including the nervous system with symptoms that include both the central and peripheral nervous systems. Several mechanisms underlie the pathophysiology of the occurrence of long-COVID, the mechanism was initiated by the inflammatory process that occurs early in infection. There are no guidelines for the management of the long-COVID neurological syndrome, so the management of the long-COVID neurological syndrome depends on the existing symptoms.

**Key words: long-COVID, post-COVID, SARS-CoV2**

**PENDAHULUAN**

Pada awal pandemi COVID-19, fokus pertama penanganan kesehatan ditujukan pada pasien COVID-19 dengan penyakit parah yang membutuhkan prioritas sumber daya yang berpotensi langka di rumah sakit dan unit perawatan intensif. Namun, untuk manajemen jangka panjang COVID-19 kita perlu memahami dan mengoptimalkan perawatan di luar infeksi akut atau kejadian rawat inap. Sebagian pasien menderita gejala persisten dan siklus setelah infeksi awal mereka, terlepas dari tingkat keparahan infeksi COVID-19 yang dialami. Fenomena ini disebut sebagai 'long COVID' yang dapat menyerang sistem saraf.

**PEMBAHASAN**

Fenomena ini disebut sebagai 'long COVID' yang sebenarnya mencakup dua kelompok orang: mereka yang mengalami gejala sisa kerusakan organ (seperti paru-paru akut dan ginjal) atau cedera yang mengakibatkan fibrosis paru dan penyakit ginjal kronis, masing-masing), dan mereka yang terus mengalami gejala yang melemahkan meskipun tidak ada kerusakan yang terdeteksi pada organ-organ ini. Dalam survei online yang dilakukan di Spanyol antara 13 Juli-14 Oktober 2020, didapatkan 201 gejala berbeda terbagi menjadi 95,9% gejala umum, 86,5% neurologis, 86,2% psikologis/emosional, 82,8% muskuloskeletal, 79,3% pernafasan, dan 70,8% pencernaan.1

Belum ada konsensus tentang definisi dan kronologi yang terkait dengan gejala COVID-19 yang persisten. Istilah "prolonged COVID-19", "prolonged sequelae", "post-acute COVID-19", "post-acute COVID-19 syndrome (PACS)" "persistent COVID-19 symptoms", "post-COVID-19 manifestations”, “long-term COVID-19 effects”, “post-COVID-19 syndrome”, “post-acute COVID-19 sequelae”, “chronic COVID-19 syndrome” antara lain, telah digunakan oleh berbagai penulis. Sindrom COVID-19 pasca-akut apabila gejala bertahan lebih dari 4 minggu, dibedakan menjadi:1

• *Long* COVID untuk gejala persisten lebih dari 4 minggu yang muncul selama COVID akut atau muncul kemudian dalam kasus subjek tanpa gejala. Gejalanya bukan akibat dari kerusakan organik yang ireversibel.

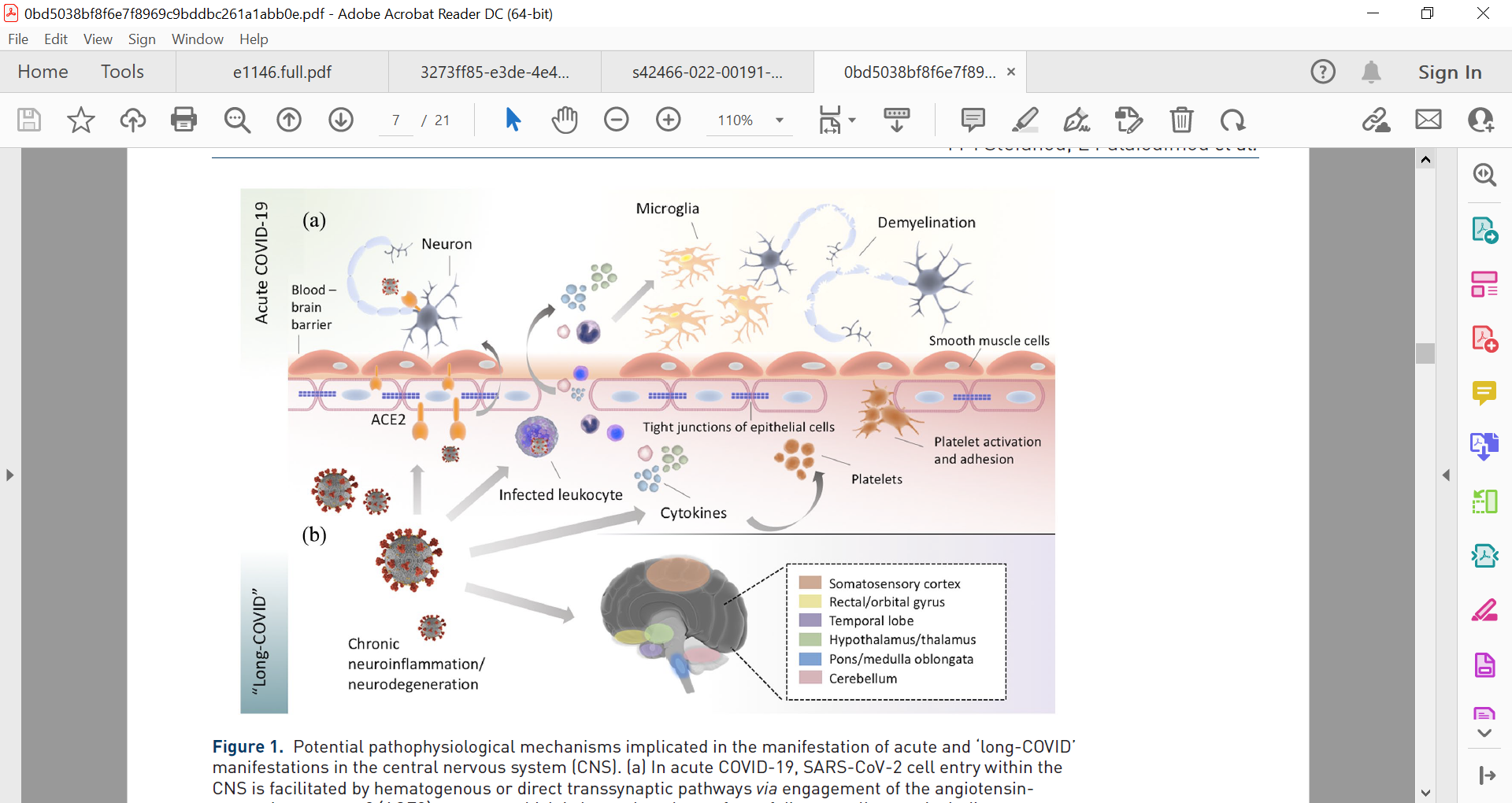
• Sequelae, mengacu pada kerusakan jaringan ireversibel setelah 12 minggu yang dapat mewakili perbedaan derajat disfungsi permanen dan gejala.

Sebagian besar kasus *long* COVID membutuhkan waktu pemulihan melebihi 35 minggu. Selama sakit, peserta mengalami rata-rata gangguan pada 9 sistem organ. Gejala yang paling sering terjadi setelah bulan ke-6 adalah kelelahan, malaise pasca aktivitas, dan disfungsi kognitif. Gejala akan bervariasi dalam prevalensinya dari waktu ke waktu, dan teridentifikasi menjadi tiga kelompok gejala, masing-masing dengan profil temporal yang khas. Sebagian besar pasien kekambuhan, terutama dipicu oleh olahraga, aktivitas fisik atau mental, dan stres. Disfungsi kognitif atau masalah memori yang umum di semua kelompok umur. Kecuali hilangnya penciuman dan rasa, prevalensi dan bentuk semua gejala serupa antara kelompok yang terkonfirmasi dan terduga COVID-19.2

SARS-CoV-2 dapat menyerang SSP melalui rute yang sama dengan CoVs lainnya [rute hematogen atau dengan menggunakan mekanisme transportasi retrograde atau antegrade dari saraf perifer ke SSP. Salah satu mekanisme yang mungkin dari rute hematogen adalah mengikat reseptor SARS-CoV-2 pada sel endotel BBB, melewati sel endotel melalui ansitosis, dan akhirnya mencapai otak. Infeksi sel endotel tidak melibatkan setiap replikasi virus. Karena BSG dan NRP1 diekspresikan lebih tinggi daripada ACE2 di mikrovaskular otak, kemungkinan besar SARS-CoV-2 akan menggunakan reseptor ini untuk memasuki SSP. Mekanisme lain melibatkan sel-sel kekebalan yang mengekspresikan ACE2, seperti monosit, granulosit, dan limfosit, (mekanisme "Trojan horse"). Sel-sel kekebalan yang terinfeksi kemudian dapat membawa SARS-CoV-2 ke SSP, di mana ia dapat menginfeksi otak. RNA virus SARS-CoV-2 terdeteksi di makrofag paru-paru pasien COVID-19; namun, replikasi virus dalam sel imun dan infiltrasi imun ke otak masih membutuhkan penelitian lanjut. Satu mekanisme tambahan adalah melewati *tight junction* sel endotel yang terganggu (rute paraseluler). Seperti disebutkan sebelumnya, SARS-CoV-2 juga dapat mencapai SSP melalui saraf perifer, lebih khusus lagi neuron sensorik penciuman. Ekspresi tinggi ACE2 dan protease priming, transmembran serin protease 2 (TMPRSS2), dalam sel sustentakular, sel induk epitel olfaktorius, dan bulbus olfaktorius memungkinkan transport retrograde atau antegrade ke SSP.3

Mekanisme patofisiologis potensial yang terlibat dalam manifestasi manifestasi akut dan 'long-COVID' di sistem saraf pusat (SSP). (a) Pada COVID-19 akut, masuknya sel SARS-CoV-2 dalam SSP difasilitasi oleh jalur transsinaptik hematogen atau langsung melalui keterlibatan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), yang terletak di permukaan berbagai jenis sel, termasuk neuron, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah otak. Badai sitokin yang diinduksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan gangguan *tight junction* pada lapisan endotel sawar darah-otak, yang menyebabkan meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak dan memungkinkan transmigrasi leukosit yang terinfeksi virus ke dalam SSP. Selain itu, pelepasan sitokin memicu aktivasi dan adhesi trombosit, yang menyebabkan kerusakan endotel lebih lanjut dan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotik yang dicatat pada COVID-19 akut. Ketika sitokin dan leukosit melewati sawar darah otak, mereka akan mengaktivasi sel mikroglial, yang selanjutnya akan mencetuskan kaskade apoptosis dan demyelinasi. (b) Pada ‘long-COVID’, inflamasi kronis dan proses degeneratif sekunder akan menyebabkan gejala sisa neurologis ‘jangka panjang’. Pada area otak yang banyak memiliki ACE-2, meliputi korteks somatosensory, gyrus rectal/orbital, lobus temporal, hipotalamus/talamus, batang otak dan serebelum, PET scan pada pasien ‘long-COVID’ akan menunjukkan prominen hipometabolism. Penurunan metabolisme glukosa yang terlihat pada area-area tadi mungkin disebabkan oleh proses stres oksidatif, disfungsi mitokondrial atau penurunan autoregulasi serebral yanng menjadi akibat sekunder dari infeksi SARS-CoV-2.4

Sindrom pasca-COVID dapat mencakup sejumlah besar gejala dan kondisi yang menganggu. Insiden gejala spesifik dapat berkisar sesuai dengan tingkat keparahannya infeksi akut dan periode observasi. Kelelahan/fatique adalah gejala yang paling umum pasca-COVID, dengan insiden mulai dari 17,5%-72% di antara pasien rawat inap, berlanjut kali dari tujuh bulan setelah timbulnya penyakit dan menyebabkan kecacatan yang signifikan. Disfungsi penciuman dan pengecapan dapat berlangsung lebih dari satu bulan setelah onsetnya dan pada 11% -9% pasien terjadi 6bulan setelah keluar dari rumah sakit. Gangguan tidur dan mental, seperti kecemasan dan depresi, terjadi pada sekitar 26%-40% pasien, masing-masing, bahkan menetap hingga 6 bulan setelah COVID-19. Manifestasi gangguan mental termasuk obsesif-kompulsif, aktivitas sosial berkurang, berkurangnya konsentrasi, agresif, iritabilitas.5



**Gambar 1. Patofisiologi inflamasi pada fase akut COVID dan ‘long-COVID’**

Gangguan neurologis utama yaitu gangguan *lower motor neuron* (kelemahan, hypotonia, dysgeusia) diikuti oleh gangguan kognitif (brain fog, gangguan atensi, gangguan memori, penurunan kognitif). Selain itu juga manifestasi penting lainnya termasuk rasa sakit atau nyeri, kelelahan, gangguan gerak, gejala kecemasan, gangguan tidur dan mialgia.6

**Tabel 1. Manifestasi ‘long-COVID’ pada sistem saraf**4

|  |  |
| --- | --- |
| Lokasi pada sistem saraf | Gejala Neurologis |
| Sistem saraf pusat | *Fatique*  ‘Brain Fog’  Nyeri kepala  Gangguan tidur  Gangguan emosi/mood  *Dizziness*  Disotonom |
| Sistem saraf tepi | Kelemahan otot  Mialgia  *Hiposmia*  *Hipoageusia*  *Hearing loss*/*tinnitus*  *Deficit sensorimotor* (hipoestesia, dysesthesia, tremor) |

Hingga kini belum ada konsensus resmi mengenai tatalaksana sindroma neurologis *long-COVID* sehingga tatalaksana sindroma neurologis *long-COVID* tergantung dari gejala yang ada. Pada kondisi vertigo atau dizziness persisten tatalaksana mencakup simptomatik dan juga kausatif. Antikejang pada kejang post-COVID disesuaikan dengan jenis bangkitan. Tidak ada tatalaksana spesifik untuk ‘brain fog’ dan penurunan kognitif post-COVID, kasus ini membutuhkan perawatan suportif. Pada fatique yang meliputi gejala nyeri dan nyeri kepala dapat diberikan gabapentin, carbamazepin, antidepresan trisiklik, duloxetin dan tizanidin.

**Tabel 1. Terapi gejala ‘long-COVID’ pada sistem saraf**

|  |  |
| --- | --- |
| Gejala | Terapi |
| *Dizziness* persisten/ vertigo | Terapi disesuaikan dengan penyebab gejala |
| Kejang | Obat anti kejang sesuai dengan bentukan kejang:  *Psychogenic nonepileptic seizure* (PNES): *cognitive-behavioural therapy¸* tatalaksana suportif  Epilepsi fokal: obat anti kejang spektrum sempit seperti carbamazepine atau lacosamid  Epilepsi umum: obat anti kejang pektrum luas seperti levetiracetam, asam valproat |
| ‘brain fog’ | Terapi suportif |
| Kelemahan unilateral/disfungsi sensoris | Terapi sesuai dengan penyebab gejala |
| Nyeri otot dan neuropatik | Nyeri neuropatik: gabapentin atau antidepresan trisiklik  Nyeri neuralgik: karbamazepin atau oxkarbamazepin  Nyeri miofasial/ muskuloskleletal: pregabalin atau duloxetine, tizanidine |
| Nyeri kepala | Terapi sesuai dengan bentukan nyeri kepala:  Tipe tension: antidepresan trisiklik atau SNRI  Tipe Migren: antidepresan trisiklik, antikonvulsan atau beta-blocker |
| Gangguan tidur | Terapi sesuai dengan bentuk gangguan:  Gangguan fase tidur: *Cognitif-Behavioural Therapy, sleep hygiene,* obat tidur kerja pendek  *Obstructive sleep apneu* sentral atau obstruktif: CPAP |

**KESIMPULAN**

‘Long-COVID’ merupakan masalah kesehatan baru pada pasien COVID-19. Sistem saraf merupakan salah satu sistem yang terlibat dan juga bermanifestasi pada ‘long-COVID. Meskipun belum ada konsensus global mengenai tatalaksana ‘long-COVID’, sindrom ini menbutuhkan tatalaksana yang komprehensif sehingga kualitas hidup penderita dapat lebih baik.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Lledo GM, Sellares J, Brotons C, Sans M, Anton JMD, Blanco J, et al. Post-Acute COVID Syndrome ( PACS ): Definition , Impact and Management. Vol. 19. 2021.
2. Davis HE, Assaf GS, Mccorkell L, Wei H, Low RJ, Re Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort : 7 months of symptoms and their impact. Eclinical Med. 2021;38:1–19.
3. Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19 : Underlying Mechanisms and Management. 2021.
4. Stefanou M ioanna, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome : a narrative review. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:1–21.
5. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome : An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines. 2021;9:1–12.
6. Zocche Junior G, Fonseca Siqueira L, Bongiovani Loro L, Valles Fortes F, Zanirati G, Marinowic D, et al. Neurologic and neuropsychiatric symptoms in long-COVID 19 syndrome: a systematic review. Res Sq [Internet]. 2022;1–37. Available from: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1359143/v1