



*Review Article*

## Ensefalitis pada Infeksi *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*: Sebuah Tinjauan Literatur

Retnaningsih<sup>1</sup>, Aditya Kurnianto<sup>1</sup>, Dodik Tugasworo<sup>1</sup>, Yovita Andhitara<sup>1</sup>,  
Rahmi Ardhini<sup>1</sup>, Hari Wahono Satrioaji<sup>2</sup>, Jethro Budiman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

<sup>2</sup>Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.483>

**Diajukan:** 06 Agustus 2020  
**Diterima:** 27 Agustus 2020

**Afiliasi Penulis:**  
Departemen Neurologi,  
RSUP Dr. Kariadi,  
Semarang

**Korespondensi Penulis:**  
Retnaningsih  
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,  
Jawa Tengah 50244,  
Indonesia

**E-mail:**  
retnaningsihsaraf2020@yahoo.com

**Latar belakang :** Infeksi *Corona Virus Disese* 2019 (COVID-19) pertama kali terdeteksi pada Desember 2019 di Cina dan telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. *World Health Organization (WHO)* baru-baru ini mengumumkan COVID-19 merupakan pandemi dunia dengan lebih dari 180.000 kasus dilaporkan hingga saat ini. Manifestasi neurologis dari COVID-19 berkaitan dengan penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan kasus ensefalopati nekrotik hemoragik akut. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

**Metode :** Review literatur

**Pembahasan :** Ensefalitis dapat menyertai penyakit virus, seperti pada infeksi COVID-19. Ensefalitis virus mempengaruhi anak-anak, dewasa muda, atau pasien lanjut usia. Virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dapat masuk ke sistem saraf pusat melalui nervusolfaktorius.

**Simpulan :** Diagnosis ensefalitis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis; pemeriksaan fisik; dan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium darah, CT scan kepala, MRI serebral, EEG, analisa cairan serebrospinal, dan pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 dari cairan serebrospinal.

**Kata kunci :** COVID-19, ensefalitis, neurologi

## Encephalitis in corona virus disease 2019 (COVID-19): A literature review

### Abstract

**Background :** Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) infection was first detected in December 2019 in China and has spread rapidly throughout the world. World Health Organization recently announced COVID-19 is a world pandemic with more than 180,000 reported cases. Neurological manifestations of COVID-19 were an acute cerebrovascular disease, impaired consciousness, and acute hemorrhagic necrotic encephalopathy. The aim of this literature review is to analyse theoretically based on literature about encephalitis in COVID-19.

**Methods :** A literature review

**Discussion :** Encephalitis can accompany viral diseases, such as COVID-19. Viral encephalitis affects children, young adults, or elderly patients. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enters the central nervous system via the olfactory nerve.

**Conclusion :** Covid-19 encephalitis can be detected by anamnesis, physical examination, and supporting examination: blood laboratory finding, head CT scan, cerebral MRI, EEG, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and PCR test of SARS-CoV-2 by CSF.

**Keywords :** COVID-19, encephalitis, neurology

### PENDAHULUAN

Infeksi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) pertama kali terdeteksi pada bulan Desember 2019 di Cina dan telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) baru-baru ini mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi dunia dengan lebih dari 180.000 kasus. COVID-19 awalnya muncul sebagai penyakit dari hewan, yang sekarang menyebar dengan cepat dari orang ke orang.<sup>1-3</sup> Gejala khas COVID-19 dapat berkisar dari ringan hingga berat terkait dengan penyakit pernapasan, dengan gejala paling umum adalah demam, batuk, dan sesak napas.<sup>4</sup> Lansia, terutama yang memiliki komorbid seperti bronkitis kronis, emfisema, gagal jantung, atau diabetes, lebih mungkin mengalami infeksi COVID-19 yang serius.<sup>4,5</sup> Penyakit serebrovaskular termasuk sebagai komorbid pada pasien COVID-19 dan mengakibatkan komplikasi pernapasan yang lebih parah.<sup>4-7</sup> Sebagai contoh penelitian yang melaporkan ensefalopati iskemik pada 20% dari 113 pasien meninggal dengan terinfeksi COVID-19.<sup>8</sup> Baru-baru ini sebuah studi yang mengevaluasi 214 pasien yang didiagnosis COVID-19 dari Tiongkok, dan ditemukan bahwa 36% pasien memiliki manifestasi neurologis, termasuk penyakit serebrovaskular akut dan gangguan kesadaran, serta kasus ensefalopati nekrotik hemoragik akut.<sup>9,10</sup> Hubungan antara infeksi virus dan penyakit serebrovaskular bukanlah hal baru. Hal ini sejalan dengan infeksi *middle east respiratory syndrome corona virus* (MERS-CoV) di Arab Saudi yang memiliki manifestasi berat pada sistem neurologis. Bukti keterkaitan antara COVID-19 dan kelainan neurologis masih jarang dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>4-7</sup>

Ensefalitis adalah peradangan otak dari berbagai kemungkinan penyebab, termasuk infeksi virus. Secara keseluruhan, virus merupakan penyebab paling umum dari ensefalitis pada manusia. *Centers for Disease Control*

(CDC) memperkirakan insiden tahunan antara 1500–3000 kasus baru per tahun pada ensefalitis *Arboviral* di Amerika Serikat. Meskipun jenis virus penyebab ensefalitis dilaporkan beragam setiap tahun, CDC mencurigai bahwa ada lebih banyak kasus lagi yang tidak dilaporkan.<sup>11</sup> Ensefalitis dapat berasal dari penyakit virus yang umum seperti pada infeksi pernapasan. Ensefalitis virus sering terjadi pada anak-anak, dewasa muda, dan lanjut usia. Keterlibatan faktor lainnya seperti sifat agen virus tertentu, status kekebalan tubuh, faktor genetik, dan faktor lingkungan juga berpengaruh pada infeksi ini.<sup>11,12</sup> Banyak laporan tentang ensefalitis pada infeksi COVID-19 namun tinjauan pustakanya masih terbatas. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

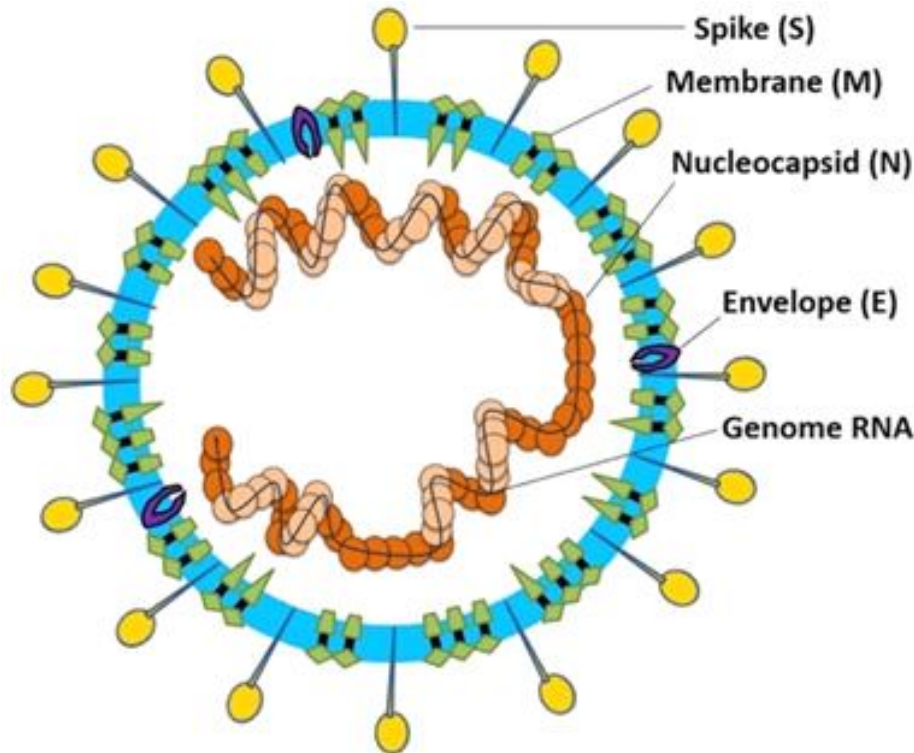
### METODE

Para penulis mengkaji dan meninjau 42 literatur ilmiah yang terpublikasi di pangkalan data jurnal elektronik terkait hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

### PEMBAHASAN

#### Epidemiologi COVID-19

Infeksi COVID-19 telah menyebar luas di lebih dari 250 negara, hingga pada 12 Maret 2020, COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi global oleh WHO.<sup>4</sup> 1317 Laporan dari WHO pada tanggal 16 Agustus 2020 menyebutkan bahwa terdapat 21.294.845 kasus COVID-19 secara global dengan 761.779 kematian. Kasus positif pertama di Indonesia tercatat pada tanggal 2 Maret 2020, dan sampai tanggal 16 Agustus 2020, terdapat 137.468 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 6.071 kematian.<sup>14</sup>



Gambar 1. Struktur coronavirus<sup>11</sup>

## Coronavirus

Coronavirus merupakan patogen pada saluran pernafasan dan saluran cerna. Mereka juga mewakili satu keluarga virus yang mengandung sifat neurotropik dan neuroinvasif di berbagai inang termasuk manusia, babi, dan tikus.<sup>11</sup> Coronavirus merupakan kelompok virus dengan *enveloped*, virus RNA positif *polyadenylated* rantai tunggal yang memiliki genom terbesar di antara virus RNA lainnya. Mereka dapat mereplikasi dalam sitoplasma sel yang terinfeksi menggunakan RNA polimerase yang diterjemahkan dari RNA genomik setelah virus entri masuk ke inang.<sup>3,11,18,19</sup> Virus korona tidak tersegmentasi, dengan rantai tunggal positif genom virus RNA dengan ukuran rata-rata 26–32 kilobase. Virion mempunyai nukleokapsid yang terdiri dari genom RNA dan protein nukleokapsid terfosforilasi (N) yang ada dalam lapisan fosfolipid bilayer dan tertutup glikoprotein (S). protein membrane (M) (glikoprotein transmembrane tipe III) dan selubung protein (E) terletak di antara protein S dalam selubung virus.<sup>11</sup>

Coronavirus pertama kali menargetkan diri pada permukaan saluran pernapasan dan mukosa kemudian tergantung dari inang dan *strain* virus, dapat menyebar ke jaringan lain (otak, mata, hati, ginjal, dan limpa) dan menyebabkan berbagai kelainan seperti pneumonia, ensefalitis, demielinasi neuro degeneratif, hepatitis, enteritis, dan nefritis. *Human coronavirus* (HCoV) terdiri dari lima jenis strain yang berbeda diantaranya HCoV-

229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 dan agen penyebab *severe acute respiratory syndrome* (SARS), bernama *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV). Di antara lima *strain* ini, setidaknya HCoV-229E, HCoV-OC43 dan SARS-CoV memiliki sifat neuroinvasif dan dapat dideteksi pada otak manusia.<sup>11,20</sup> Beberapa coronavirus yang baru kini telah diidentifikasi, termasuk tiga yang menginfeksi manusia: *alphacoronavirus*, *betacoronaviruses* dan MERS-CoV.<sup>20,21</sup>

*Strain* virus HCoV-229E,-OC43,-NL63 dan -HKU1 adalah penyebab endemik di dunia dan ada dalam genotipe yang berbeda-beda. Pada individu dengan imunokompeten, virus biasanya menginfeksi saluran pernapasan bagian atas, di mana 15–30% disertai infeksi saluran pernapasan atas seperti : rinitis, faringitis,serta otitis.<sup>20</sup> Virus ini merupakan patogen yang sangat oportunistik sehingga HCoV dapat mencapai saluran pernapasan bagian bawah dan dikaitkan dengan penyakit yang lebih parah, seperti bronkitis, bronchiolitis, pneumonia, eksaserbasi asma dan sindrom gangguan pernapasan.<sup>20,22</sup> HCoV adalah kelompok virus yang menyerang sistem pernapasan dan secara alami dapat mencapai sistem saraf pusat (SSP) pada manusia dan berpotensi mengakibatkan gejala neurologis. Secara molekuler, struktur dan model replikasi human coronavirus menyerupai coronavirus pada hewan yang bersifat neuroinvasif seperti PHEV (*porcine hemagglutinating encephalitis virus*), FCoV (*feline coronavirus*) dan strain MHV (virus hepatitis tikus) dari

MuCoV, yang semuanya dapat mencapai SSP dan menginduksi berbagai jenis neuropatologi. MHV merupakan jenis coronavirus yang sering mengakibatkan gangguan neurologis jangka pendek dan jangka panjang. Semua data ini dapat menyimpulkan keterlibatan HCoV dalam penyakit neurologis.<sup>20</sup>

## Virus penyebab ensefalitis

### a. Alfavirus

Alfavirus berasal dari genus keluarga togaviridae yang terdiri dari sekelompok virus RNA terselubung, yang sebagian besar ditularkan oleh nyamuk. Infeksi *equine encephalitis viruses* (EEVs) dapat mengakibatkan ensefalitis yang fatal. Ensefalitis favirus yang menjadi perhatian pada masyarakat adalah *alphavirus eastern equine encephalitis* (AEEV), *virus ensefalitis equine venezuela* (VEEV) dan *virus western equine encephalitis* (WEEV).<sup>23,24</sup>

### b. Virus chikungunya

Manifestasi neurologis pada infeksi virus chikungunya telah dijelaskan antara tahun 1960 – 1970-an, tetapi kasus tidak terdokumentasi dengan baik. Selama wabah yang terjadi pada tahun 2005–2006 di Pulau Réunion, tanda-tanda neurologis dilaporkan pada 12% pasien. Pada anak-anak dan dewasa, manifestasi neurologis meliputi penurunan kesadaran, defisit saraf kranial, kejang, penurunan refleks tendon dalam, psikosis, hemi / paraparesis, paraplegia dan gerakan yang tidak disadari.<sup>23</sup> Terlepas dari infeksi lewat penularan nyamuk, virus chikungunya dapat ditularkan dari ibu yang terinfeksi kepada bayi yang baru lahir. Meskipun jarang, infeksi virus chikungunya dapat menyebabkan ensefalopati berat pada hampir setengah dari kasus yang terjadi. Manifestasi klinis berupa pembengkakan otak, koagulasi intravaskular, pendarahan otak atau serebelar, hematoma serebelar dan hematemesis. Lesi otak terdiri dari edema dengan perubahan iskemik di korteks frontal, oksipital dan kapsula interna, serta mengakibatkan perdarahan, demielinasi dan kavitas yang terletak di subkortikal periventricular substansia alba.<sup>23,24</sup>

### c. Virus West Nile

Pasien dengan infeksi virus *west nile* tiba-tiba timbul gejala demam akut seperti gejala flu yang tidak spesifik. Di antara individu dengan infeksi SSP, ensefalitis atau meningitis dapat terjadi. Namun pada pasien lansia lebih sering terjadi ensefalitis. Gejala kelemahan otot yang terjadi dengan hampir mirip dengan sindrom Guillain-Barré. Paralisis flaksid akut juga dapat terlihat pada pasien. Kejang dilaporkan pada sekitar 30% pasien. Kecacatan neurologis terlihat pada lebih dari setengah pasien pada 1 tahun setelah terinfeksi. Teori yang menjelaskan infeksi langsung ke sel endotel, dibawa leukosit ke dalam SSP, melintasi persimpangan endotel, pengangkutan retrograde aksonal langsung dari neuron

perifer yang terinfeksi. Banyak nodul mikroglial dan astrogliosis dapat terjadi baik pada substansi agrisea maupun substansia alba yang melibatkan seluruh neuraksis.<sup>23–25</sup>

Pada substansi agrisea, nodul mikroglial sering dikaitkan dengan neuronofagia dan kehilangan neuron. Beberapa daerah otak, termasuk korteks serebral, hipokampus, serebelum, batang otak dan sumsum tulang belakang sangat terpengaruh. Masih belum jelas bagaimana virus dapat menyebabkan cedera saraf, tetapi kemungkinan besar beberapa mekanisme dapat berkontribusi. Selain itu, infeksi neuron berhubungan dengan beberapa sitokin dan kemokin, yang mendorong invasi leukosit ke dalam SSP dan peradangan saraf. Selain itu, ada bukti bahwa virus west nile juga menginfeksi sel glial, dan astrosit yang berkontribusi terhadap kematian neuron dengan melepaskan mediator neurotoksik.<sup>23,24</sup>

### d. Virus Japanese Ensefalitis

Gejala ekstra piramidal dan defisit neurologis fokal telah dilaporkan pada infeksi virus ini. Pasien dapat berakibat dengan menurunnya kesadaran, tanda-tanda herniasi batang otak, tekanan intrakranial meningkat, kejang dan demam, cenderung mengalami prognosis yang buruk. Kecacatan terlihat pada 50% orang yang sembuh. Selain itu, seringkali disertai dengan gejala hemiparesis akibat virus melintasi sawar darah otak untuk memasuki sistem saraf pusat. Masih ada ketidakpastian tentang bagaimana virus melintasi sawar darah otak. Salah satu teori adalah mekanisme 'trojan horse', di mana virus diangkut melintasi sawar darah otak melalui makrofag atau monosit. Teori lain yang membahas pengangkutan virus melintasi endotelium, dan kerusakan sawar darah otak akibat berbagai sitokin proinflamasi.<sup>23,24</sup>

### e. Virus Influenza

Infeksi virus influenza dikaitkan dengan beragam penyakit neurologis sejak pandemi flu Spanyol tahun 1918 dan pandemic H1N1 (flu babi) tahun 2009, yang berhubungan dengan wabah ensefalitis. Walaupun jarang, virus influenza dapat menyebabkan manifestasi neurologis pada sekitar 1/3 kasus di anak-anak.<sup>17,18</sup> Virus influenza dapat menginfeksi otak dengan cara merusak langsung atau menyebabkan apoptosis pada neuron dan sel glia, lalu masuk melalui saraf perifer atau sawar darah otak yang rusak dan menyebabkan badai sitokin pada SSP. Manifestasi neurologis dapat juga terjadi akibat badai sitokin sistemik, ataupun kombinasi antara badai sitokin sistemik dan kerusakan langsung dari virus. Manifestasi neurologis akibat virus influenza sering disebut ensefalitis/ensefalopati terkait influenza, yang dapat muncul pada awal kejadian penyakit atau pada tingkat lanjut dari penyakit. Manifestasi neurologis terkait influenza dapat berupa perubahan status mental, vertigo, status epileptikus, kejang demam, meningitis,

stroke, parkinsonisme, dan penyakit demielinisasi. Antivirus dengan golongan inhibitor neuraminidase dan agen imunomodulator (steroid, immunoglobulin intravena) dapat diberikan namun efikasinya masih terbatas. Pemeriksaan penunjang terkait kelainan neurologis dapat berupa pemeriksaan PCR dari sampel cairan serebrospinal maupun MRI serebral.<sup>26,27</sup>

### Ensefalitis pada COVID-19

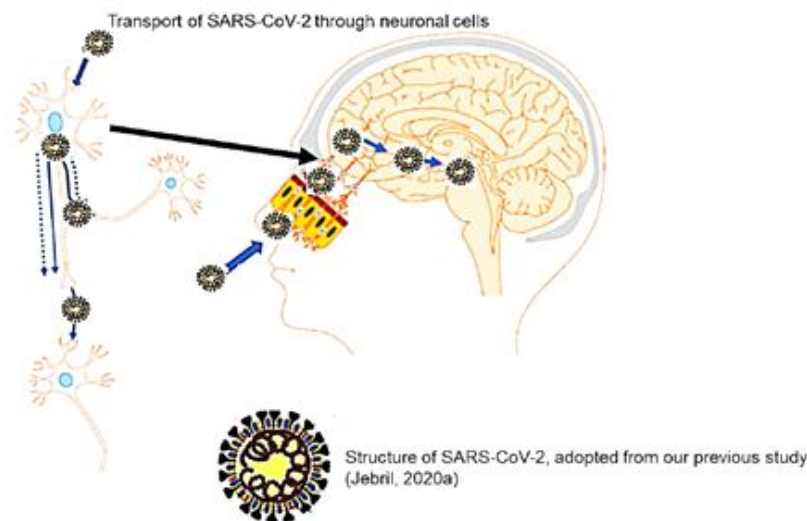
Ensefalitis mengacu pada peradangan di parenkim otak yang disebabkan oleh patogen, termasuk kerusakan neuron dan lesijaringan saraf. Ensefalitis ditandai dengan onset akut, dan gejala umum termasuk sakit kepala, demam (terutama demam tinggi), muntah, kejang, dan kesadaran gangguan. Diagnosis dini virus ensefalitis sangat penting.<sup>11</sup> Dalam epidemi pneumonia yang sedang berlangsung, pengobatan tim Rumah Sakit Ditan Beijing mengkonfirmasi keberadaan virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dalam cairan serebrospinal pasien dengan COVID-19 melalui genom *sequencing*, dengan demikian secara klinis memverifikasi ensefalitis virus. Ini memberikan dasar yang kuat untuk corona virus yang bisa menyebabkan ensefalitis.<sup>28</sup>

Ensefalopati toksik infeksi, juga dikenal sebagai ensefalitis toksik akut yang mengacu pada jenis sindrom disfungsi otak reversibel yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti toksemia sistemik, gangguan metabolisme, dan hipoksia selama proses infeksi akut. Perubahan patologis dasar pada penyakit ini termasuk edema serebral, tanpa ada bukti peradangan pada analisis cairan serebrospinal. Gejala klinisnya dapat meliputi sakit kepala, disforia, gangguan mental, dan delirium.<sup>11,28</sup> Pasien yang terkena dampak serius mungkin mengalami disorientasi, kehilangan kesadaran,

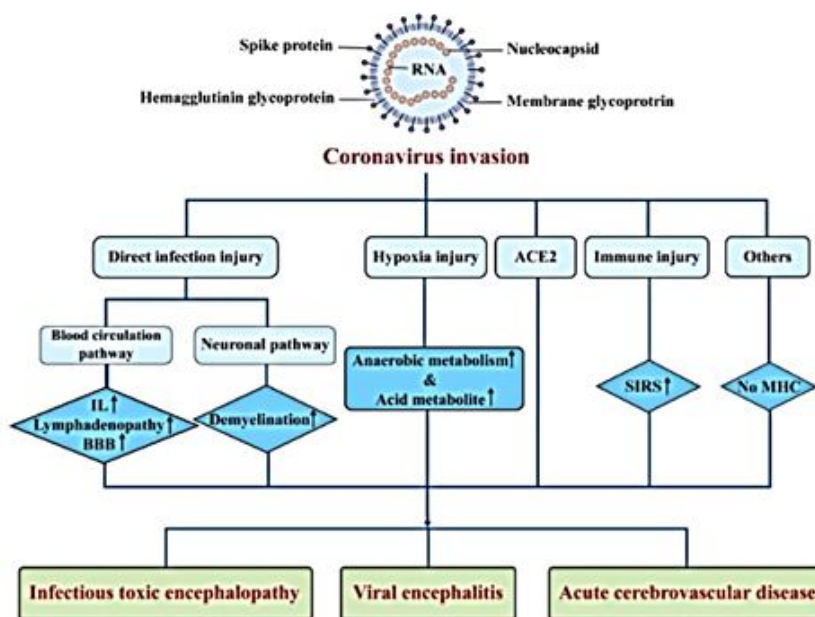
koma, dan lumpuh. Infeksi virus akut juga merupakan penyebab penting penyakit ini, sebagai contoh infeksi pernapasan yang disebabkan oleh corona virus. Pasien dengan COVID-19 sering menderita hipoksia dan viremia berat, yang berpotensi menyebabkan ensefalopati toksik. Apalagi hampir 40% penderita COVID-19 mengalami sakit kepala, kesadaran terganggu, dan otak lainnya gejala disfungsi. Hal tersebut menjadikan studi otopsi yang melaporkan bahwa edema telah terdeteksi di jaringan otak COVID-19 pasien. Secara kolektif, temuan ini memberikan bukti bahwa COVID-19 dapat menyebabkan ensefalopati toksik infeksi.<sup>29,30</sup>

#### a. Transmisi pada Nervus Olfaktorius

Infeksi saluran pernapasan atas karena virus adalah penyebab umum disfungsi penciuman, sebagian karena epitel penciuman terletak berdekatan dengan epitel pernapasan, tempat replikasi beberapa virus yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian atas dan karena neuron penciuman (nervus olfaktorius) langsung mengakses ke lingkungan. Virus memanfaatkan koneksi langsung ini melalui bulbus olfaktorius untuk memasuki SSP. Virus memasuki SSP melalui bulbus olfaktorius secara infeksi langsung ke neuron sensorik penciuman dan transportasi anterograde melalui saraf penciuman. Setelah di bulbus olfaktorius, virus menyebar trans-neuronal ke semua koneksi bulbus olfaktorius. Virus ini merusak epitel penciuman dan bulbus olfaktorius yang menyebabkan gangguan pada penciuman.<sup>31</sup> Proses diskriminasi aroma dimulai melalui epitel penciuman ketika aroma mengikat reseptor bau pada neuron sensorik penciuman. Neuron tersebut memproyeksikan akson ke dendrit neuron proyeksi (dalam glomeruli penciuman) dari bulbus olfaktorius. Neuron proyeksi kemudian mengirimkan



**Gambar 2.** Mekanisme penyakit otak yang disebabkan SARS-CoV-2 melalui neuroepithelium<sup>12</sup>



**Gambar 3.** Patogenesis cedera sistem saraf yang disebabkan oleh coronavirus<sup>35</sup>  
 ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; IL: *interleukin*; MHC: *major histocompatibility complex*;  
 SIRS: *systemic inflammation response system*

akson lebih dalam ke otak, sebagian besar ke korteks penciuman primer tetapi juga ke koneksi sekunder dan tersier dari bulbus olfaktorius. Interneuron pada bulbus olfaktorius memodulasi sinyal yang dikirim oleh neuron proyeksi ini. Semua interneuron olfaktorius menggunakan asam *gamma-aminobutyric* sebagai neurotransmiternya, namun beberapa juga mengekspresikan dopamin.<sup>12,31</sup>

**b. Invasi virus pada sistem saraf pusat (SSP)**

Invasi virus memiliki efek yang merusak sistem saraf. Setiap jenis virus dapat menyebabkan berbagai patologi di antara inang yang berbeda. Patologi ini dapat berbeda berdasarkan area saraf yang terinfeksi. Istilah "virus sitolitik" mengacu pada virus yang men atau membunuh sel inangnya setelah replikasi.<sup>25</sup> SARS-CoV-2 berbagi reseptor inang yang sama dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2), komponen penting dari sistem *renin-angio-tensin* otak (RAS).<sup>32</sup>

Sebenarnya, virus dapat memasuki SSP melalui pembuluh darah, neuron (saraf penciuman dan trigeminal), cairan serebrospinal, dan sistem limfatik. Penyebaran hematogen melibatkan keberadaan virus dalam aliran darah dan penyebaran virus ke SSP secara *retrograde* terjadi ketika virus menginfeksi neuron dan menggunakan sistem transportasi dalam sel-sel untuk mendapatkan akses ke SSP.<sup>23</sup> Penyebaran virus dalam jaringan otak dapat disertai dengan peradangan saraf dan disfungsi endotel pembuluh darah, yang telah dilaporkan berkontribusi pada peningkatan kognitif,

terutama pada pasien yang lemah atau lanjut usia.<sup>32</sup> Rute hematogen melibatkan keberadaan virus dalam darah di mana virus dapat tetap bebas untuk jangka waktu tertentu sebelum menginfeksi sel endotel dari penghalang sawar darah otak, atau menginfeksi leukosit yang akan menjadi reservoir virus untuk penyebaran menuju SSP.<sup>33</sup>

Dalam saluran respirasi, masih belum jelas jenis kerusakan apa yang mungkin disebabkan oleh HCoV dalam sel epitel saluran pernapasan setelah infeksi. Satu laporan menunjukkan bahwa inokulasi HCoV-229E intranasal eksperimental kepada sukarelawan manusia yang menyebabkan gangguan epitel hidung, menyebabkan kerusakan sel bersilia dan penurunan yang signifikan dalam jumlah sel dan penurunan frekuensi silia. Meskipun mereka menunjukkan bahwa setelah infeksi keempat strain HCoV yang bersirkulasi mulai tumbuh dan dilepaskan secara preferensial pada sisi apikal sel, jumlah virus yang rendah tetapi signifikan juga ditemukan dilepaskan dari sisi basolateral.<sup>34</sup> Hal ini menunjukkan bahwa, walaupun infeksi HCoV, sebagian besar waktu, terbatas pada lumen saluran udara karena tidak menimbulkan gangguan penting pada epitel, mereka dapat, dalam keadaan tertentu, melewati penghalang epitel dan mendapatkan akses ke aliran darah atau getah bening, di mana mereka dapat menginfeksi leukosit dan akibatnya menyebar ke jaringan lain, termasuk SSP.<sup>34,35</sup>

Infeksi sel monosit/makrofag dan sel dendritik oleh HCoV-229E, HCoV-OC43, dan HCoV-229E

menunjukkan bahwa HCoV di satu sisi dapat memanipulasi sistem kekebalan tubuh dan di sisi lain menggunakan sel dendritik untuk menyebar ke jaringan lain, termasuk SSP, di mana mereka dapat dikaitkan dengan jenis lain patologi.<sup>33</sup> Makrofag yang terinfeksi HCoV-229E akan memfasilitasi perjalanan virus ke jaringan lain termasuk SSP, terutama pada individu yang mengalami gangguan kekebalan tubuh. SARS-CoV juga terbukti menginfeksi monosit dan sel dendritik, di mana ia memodulasi kekebalan bawaan. Sel-sel ini juga bisa berfungsi sebagai reservoir bagi virus untuk mencapai dan mempertahankan diri virus di SSP. HCoV dan SARS-CoV mampu menginfeksi sel endotel manusia dari BBB dalam kultur terutama setelah viremia.<sup>34</sup> Setelah infeksi intranasal, HCoV-OC43 dan SARS-CoV terbukti menginfeksi saluran pernapasan pada tikus dan menjadi neuroinvasif. Menariknya, strain MHV neurotropik dari *murine coronavirus* (MuCoV) juga mencapai CNS melalui saraf penciuman. HCoV-OC43 mampu menyebar dari bulbus olfaktorius ke daerah lain di otak, termasuk korteks dan hipocampus, menyebar melalui rute trans-neuronal sebelum akhirnya mencapai batangotak dan sumsum tulang belakang.<sup>33-35</sup>

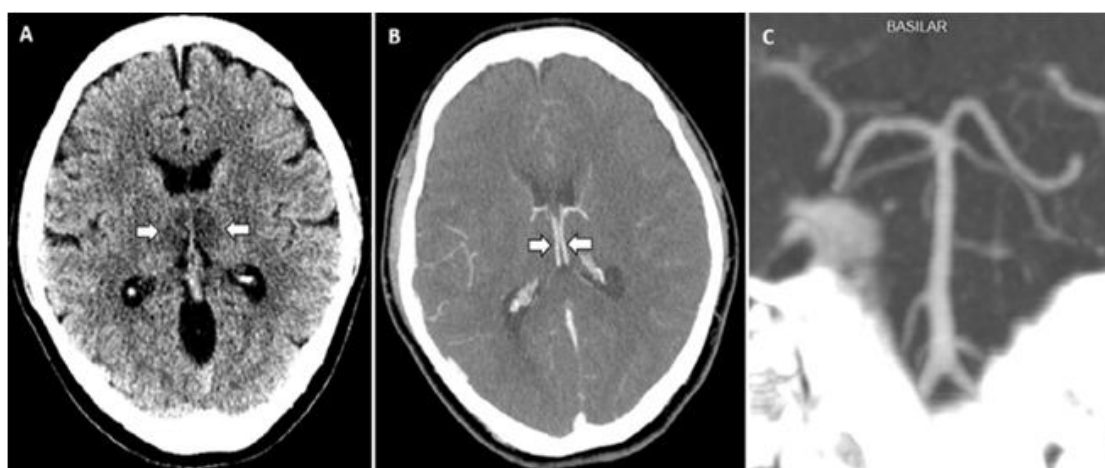
### c. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis yang dapat muncul berupa: infeksi akut saluran napas atas, biasa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala.<sup>36</sup> Pasien dengan infeksi COVID-19 dapat mengalami gejala neurologis termasuk keterlibatan SSP (pusing, sakit kepala, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, ataksia dan epilepsi), sistem saraf perifer (gangguan rasa, gangguan bau, gangguan penglihatan dan neuralgia) dan kerusakan otot rangka.<sup>4,37,38</sup> Deteriorasi klinis yang cepat atau memburuk

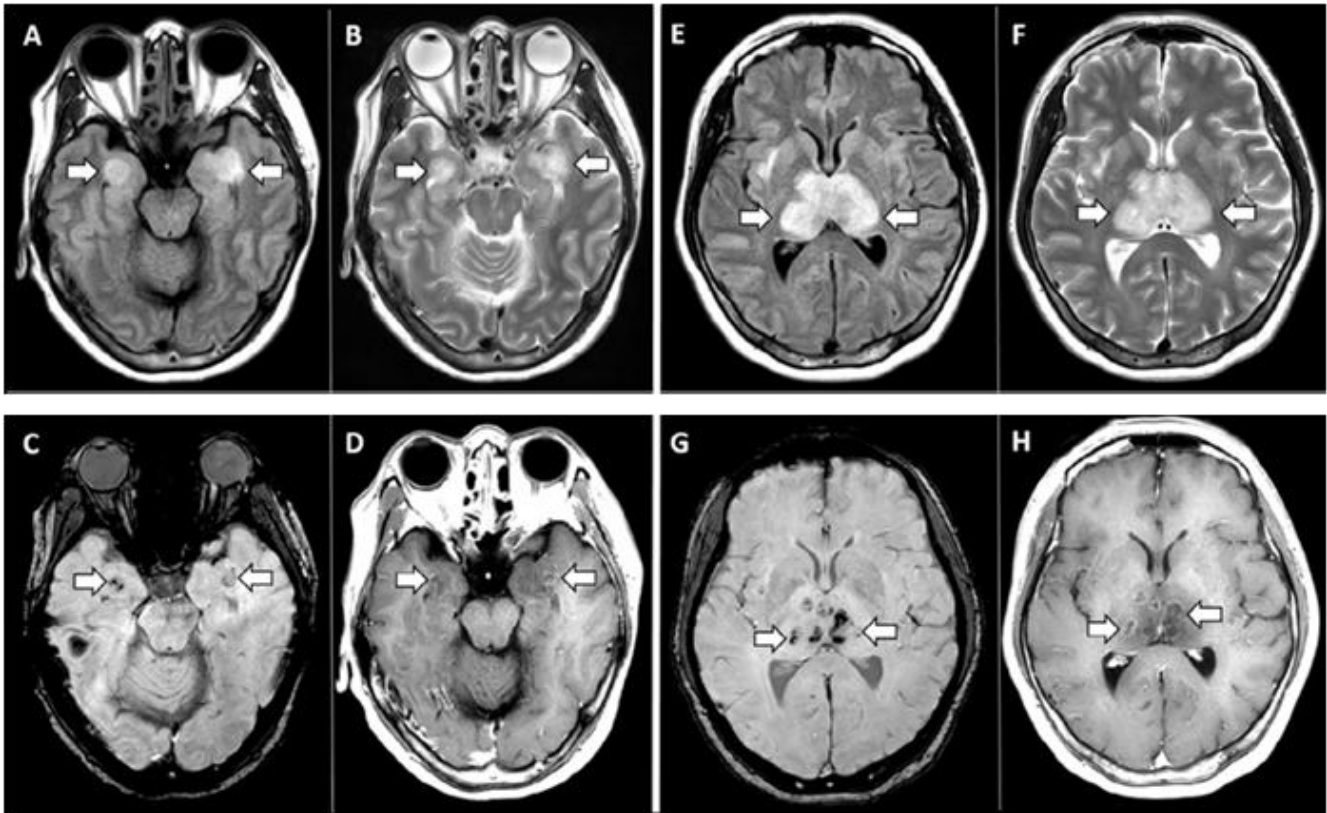
bisa jadi berasal dari gangguan neurologis seperti stroke, yang mungkin telah berkontribusi pada tingkat kematian yang tinggi. Alasan utama klinis yang memburuk adalah hiperaktivasi faktor inflamasi dan menyebabkan badaisitokin yang fatal. Selain itu, gangguan sistem koagulasi menyebabkan peningkatan *D-dimer* dan kelainan trombosit dan meningkatkan risiko kelainan serebrovaskular. Selama periode epidemi COVID-19, ketika melihat pasien dengan manifestasi neurologis di atas, dokter harus pertimbangkan infeksi SARS-CoV-2 sebagai diagnosis banding.<sup>39</sup>

### d. Pemeriksaan Penunjang

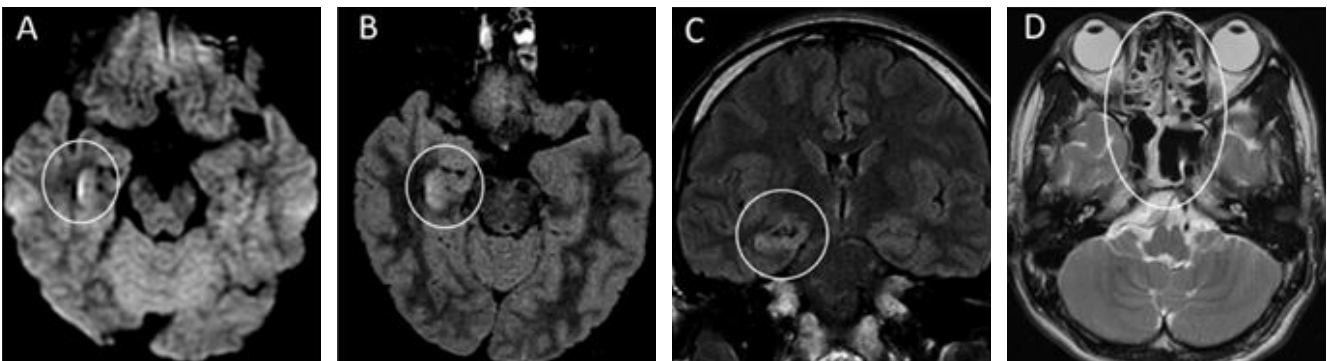
Ensefalitis COVID-19 dapat dideteksi dengan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium darah, CT Scan kepala, MRI serebral, EEG dan analisa cairan serebrospinal meskipun pada beberapa kasus EEG dan analisa cairan serebrospinal tidak menunjukkan hal yang mengarah ke infeksi virus.<sup>6,7</sup> Pada pasien COVID 19 yang memiliki gejala gangguan SSP, pada pemeriksaan laboratorium ditemukan penurunan limfosit, trombosit, dan peningkatan kadar nitrogen darah jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa gejala SSP. Pasien yang memiliki gejala gangguan sistem saraf perifer tidak memiliki hasil pemeriksaan laboratorium yang signifikan jika dibandingkan dengan pasien COVID 19 yang tanpa memiliki gejala sistem saraf perifer namun jika terdapat gejala seperti cedera otot rangka, ditemukan hasil laboratorium berupa peningkatan kreatinin kinase serum, peningkatan netrofil, peningkatan C reaktif protein, peningkatan *D-Dimer* dan penurunan angka limfosit.<sup>9</sup> Pencitraan radiologi thoraks menunjukkan perubahan bintik dan interstitial di pinggiran paru-paru selama tahap awal, yang kemudian berkembang menjadi *opacity bilateral ground-glass*, infiltrat, dan konsolidasi



**Gambar 4.** (A) gambaran CT scan kepala non kontras menunjukkan *hypoattenuation* simetris bilateral pada thalamus medial (tanda panah), (B) CT venogram potongan aksial menunjukkan patensi pembuluh darah vena serebral, termasuk vena serebral internal (tanda panah), (C) potongan korona dari CT angiogram menunjukkan tampilan normal dari arteri basilar dan arteri serebral posterior proksimal.<sup>39</sup>



**Gambar 5.** MRI serebral T2 FLAIR menunjukkan hiperintens bilateral lobus temporal medial dan thalamus (A,B,E,F), tampak sinyal intensitas hipotens (C,G) dan *ring enhancement post* kontras (D,H).<sup>37</sup>



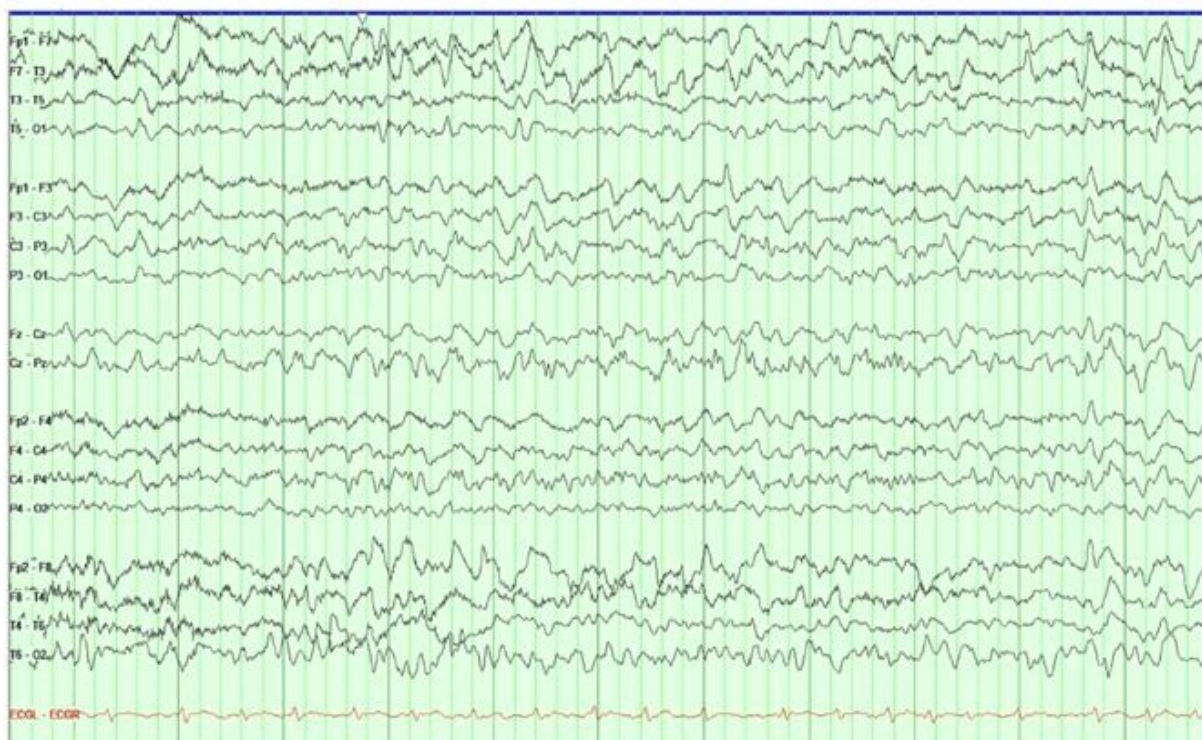
**Gambar 6.** MRI serebral yang dilakukan 20 jam setelah masuk rumah sakit pada laki-laki umur 24 tahun dengan keluhan demam dan nyeri kepala<sup>35</sup>

A: Gambar DWI, menunjukkan hiperintens sepanjang ventrikel lateral kanan, C: *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) menunjukkan perubahan hiperintens di lobus temporal kanan dan hipokampus dengan atrofi hipokampus. Temuan ini menunjukkan ventrikulitis lateral kanan dan ensefalitis terutama pada lobus temporal kanan dan hipokampus. D: Gambar T2-weighted menunjukkan sinusitis pan-paranasal.

paru-paru dan jarang terlihat efusi pleura.<sup>40</sup> CT scan kepala non kontras dan MRI kepala non kontras menunjukkan dapat menunjukkan gambaran kelainan serberovaskular.<sup>36,37,41</sup> Analisa cairan serebrospinal akan diperlukan, untuk lebih memahami neurotropisme SARS-CoV-2 dan untuk mengevaluasi apakah

dampaknya terhadap (SSP) yaitu melalui infeksi langsung atau melalui efek sekunder yang berkaitan dengan peningkatan sinyal inflamasi/proinflamasi.<sup>6,7</sup> Pemeriksaan PCR dari virus SARS-CoV-2 juga dapat dilakukan dari sampel cairan serebrospinal.<sup>42</sup> Gambaran EEG dapat menunjukkan perlambatan yang menyebar





**Gambar 7.** EEG pasien COVID-19 berusia 74 tahun dengan keluhan demam, batuk dan penurunan kesadaran<sup>30</sup>

gelombang *spike* di wilayah otak terkait, hasil tersebut konsisten dengan ensefalopati, disfungsi otak terkait, dan kemungkinan epileptogenitas.<sup>30</sup>

*Acute necrotizing encephalopathy* (ANE) merupakan komplikasi yang jarang dari infeksi virus dan berhubungan dengan sitokin intrakranial. Terjadi kerusakan sawar darah otak, tetapi tanpa invasi virus langsung atau para infeksi demielinisasi. Gambaran radiologis adanya simetris dan keterlibatan thalamus. Lokasi lain yang dapat terjadi hal serupa adalah batang otak, substansia alba serebral, dan serebelum. Lesi *hypoattenuating* pada gambar CT dan MRI serebral menunjukkan sinyal T2 FLAIR hyperintense dengan pendarahan internal. Gambaran *post* kontras menunjukkan *ring enhancement*.<sup>37</sup>

Laporan kasus dari Moriguchi T dkk. pada tahun 2020 menggambarkan kasus pertama meningitis / ensefalitis terkait dengan SARS-CoV-2. Kasus ini menunjukkan potensi virus yang neuroinvasif dan tidak dapat menyingkirkan infeksi SARS-CoV-2 bahkan jika tes RT-PCR untuk SARS-CoV-2 menggunakan spesimen nasofaring pada pasien hasilnya negatif. Pada 2002–2003, pandemi SARS muncul dan SARS-CoV diisolasi sebagai patogen dan merupakan keluarga baru dari virus corona manusia. Selama beberapa tahun, virus corona manusia termasuk SARS-CoV diidentifikasi sebagai patogen untuk patologi di luar sistem pernapasan. Sebuah laporan otopsi menunjukkan bahwa urutan genom SARS-CoV terdeteksi di otak. Studi terbaru mengklaim

**TABEL 1**  
**Analisis cairan serebrospinal**  
**pada pasien dengan COVID-19<sup>30</sup>**

CSF Studies	n (%)
Appearance	Clear
Color	None
White blood cells	4
Red blood cells	0
CSF glucose	75
CSF protein	68
Albumin	36
HSV PCR	Not detected
CMV PCR	Negative
Respiratory syncytial virus	Negative

bahwa urutan genom serupa antara SARS-CoV dan SARS-CoV-2, terutama domain pengikat reseptor dari SARS-CoV secara struktural mirip dengan SARS-CoV-2. Ini dapat menyebabkan SARS-CoV tersebut dan SARS-CoV-2 membagikan ACE2 sebagai reseptor. Hal tersebut menjadi alasan mengapa SARS-CoV dan SARS-CoV-2 mungkin menyerang parenkim di otak manusia.<sup>28,38</sup> Dalam kasus ini, MRI serebral menunjukkan temuan

abnormal di lobus temporal medial termasuk hippocampus yang menunjukkan ensefalitis, sclerosis hippocampal atau ensefalitis pasca kejang. Moriguchi T dkk. berpendapat bahwa kasus ini penting karena menunjukkan pasien yang tidak sadar dapat berpotensi terinfeksi oleh SARS-CoV-2 dan dapat menyebabkan infeksi horizontal. Untuk mengakhiri pandemi penyakit SARS-CoV-2, diagnosis penyakit harus cepat dan tidak mengabaikan temuan apapun. Menemukan pasien yang diduga adalah langkah pertama dari tindakan pencegahan terhadap pandemi ini. Perlu diingat bahwa gejala ensefalitis mungkin merupakan indikasi pertama, selain gejala pernapasan pada pasien yang dicurigai SARS-CoV-2.<sup>28</sup>

### SIMPULAN

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan berbagai macam kelainan di tubuh, termasuk kelainan neurologis seperti ensefalitis. Virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat masuk ke sistem saraf pusat melalui nervusolfaktorius. Diagnosis ensefalitis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis; pemeriksaan fisik; dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium darah, CT Scan kepala, MRI serebral, EEG, analisa cairan serebrospinal, dan pemeriksaan PCR virus SARS-CoV-2 melalui cairan serebrospinal.

### DAFTAR PUSTAKA

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:1-4.
- Fu B, Chen Y. The 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two cases report. 2019;1-12.
- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):1-8.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2268-70.
- Felice F, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz D, Ferreira S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* 2020;43(6):355-7.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features.
- Talbot P, Desforges M, Brison D, Jacomy H. Coronaviruses as Encephalitis-Inducing Infectious Agents. *Intecophen.* 2011;185-201.
- Jebril N. Viral Encephalitis Associated with COVID-19: A Review of the Literature and Two Cases. *SSRN.* 2020;1-6.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, *et al.* COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115-9.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report. WHO. 2020.
- Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):1356-7.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
- Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racialbuto V, Veronese N, *et al.* Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Env Res Public Heal.* 2020;17(8):2690.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, *et al.* Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv.* 2020;651-8.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12(1):14.
- Woo P, Lau S, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884-95.
- Brand J, Haagmans B, Riel D, Osterhaus A, Kuiken T. The Pathology and Pathogenesis of Experimental Severe Acute Respiratory Syndrome and Influenza in Animal Models. *J Comp Pathol.* 2014;151(1):83-112.
- Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, *et al.* Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):159-84.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1-15.
- Bert S, Leopold P, Morfini G. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;4:5239-59.
- Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1012.
- Meijer WJ, Linn FHH, Wensing AMJ, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, *et al.* Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: A challenging diagnosis. *JMM Case Rep.* 2016;3(6):1-10.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8.
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.*

- 2020;7(1):11.
30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):40–2.
  31. Wheeler D, Athmer J, Meyerholz D, Perlman S. Murine Olfactory Bulb Interneurons Survive Infection with a Neurotropic Coronavirus. *J Virol.* 2017;91(22).
  32. Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):771–3.
  33. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola J, Meessen-Pinard M, Talbot P. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145–58.
  34. Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Eng J Med.* 2020;382(16):1564–7.
  35. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18–22.
  36. Gorbalenya A, Baker S, Baric R, Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44.
  37. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):7352.
  38. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:1–11.
  39. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr;11(7):995–8.
  40. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, *et al.* Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45–67.
  41. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:1–7.
  42. Domingues RB, Mendes-Correa MC, Leite FBV de M, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I, *et al.* First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol.* 2020;1–3.