

Artikel Penelitian

Penurunan Kesadaran dan Kejang Berhubungan dengan Peningkatan Mortalitas pada Pasien Covid-19: Studi Retrospektif di Rumah Sakit Umum Dr. Sardjito Yogyakarta

Loss of Consciousness and Seizure are Associated with Increased Mortality in Covid-19 Patients: a Retrospective Study in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta

Sekar Satiti¹, Abdullah Syafiq Edyanto¹, Desin Pambudi Sejahtera¹, Whisnu Nalendra Tama¹, Afdhal Yuli Firlando², Amelia Nur Vidyanti¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Neurology Research Office, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Korespondensi ditujukan kepada Amelia Nur Vidyanti; amelia.nur.v@ugm.ac.id

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Amelia Nur Vidyanti dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus infection has been associated with neurologic manifestations.

Aim: This study aimed to investigate the predictors of mortality based on neurological manifestations among hospitalized COVID-19 patients.

Methods: This was a retrospective study on COVID-19 patients hospitalized at Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta, Indonesia from March 9, 2020 to January 28, 2021. Demographic characteristics, medical history, symptoms, and clinical signs were extracted from medical records. Factors associated with the mortality were analyzed using multivariate logistic regression analysis.

Results: A total of 421 medical records were examined. Among them, 114 individuals died during hospitalization (27.08%). Several baseline characteristics were associated with mortality including age (OR: 1.05, 95%CI: 1.03-1.07, p=0.00), history of diabetes mellitus (DM) (OR: 3.1, 95%CI: 1.95-4.95, p=0.00), history of hypertension (OR: 1.88, 95%CI: 1.22-2.92, p= 0.00), and history of renal insufficiency (OR: 3.73, 95%CI: 2.2-6.32, p=0.00). Neurological manifestations associated with mortality were loss of consciousness (OR: 34.70, 95%CI: 12.67-95.05, p= 0.00), delirium (OR: 21.01, 95%CI: 3.85-114.51, p= 0.00), and seizure (OR: 31.01, 95%CI: 3.82-251.69, p=0.00). On the multivariate analysis, loss of consciousness (OR: 33.10, 95%CI: 12.00-91.33, p=0.00), and seizure (OR: 22.75, 95%CI: 2.16 to 239.81, p=0.01) were independent predictive factors for mortality.

Discussion: Loss of consciousness and seizure were neurological manifestations served as independent predictive factors for mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, loss of consciousness, mortality, neurological manifestations, seizure

ABSTRAK

Pendahuluan: Infeksi coronavirus telah dikaitkan dengan manifestasi neurologis.

Tujuan: Tujuan studi ini adalah meneliti prediktor mortalitas berdasarkan manifestasi neurologis pada pasien rawat inap dengan COVID-19.

Metode: Studi ini merupakan studi retrospektif pada pasien rawat inap dengan COVID-19 di Rumah Sakit Umum Dr. Sardjito Yogyakarta, Indonesia, dari 9 Maret 2020 hingga 28 Januari 2021. Karakteristik demografis, riwayat medis, gejala, dan tanda klinis diambil dari rekam medis. Faktor yang berkaitan dengan mortalitas dianalisis menggunakan analisis regresi logistik multivariat.

Hasil: Total dilakukan pemeriksaan pada 421 rekam medis. Diantaranya, terdapat 114 individu yang meninggal saat rawat inap (27,08%). Beberapa karakteristik dasar yang berhubungan dengan mortalitas meliputi usia (OR: 1,05; IK95: 1,03-1,07; p=0,00), riwayat diabetes melitus (DM) (OR: 3,1; IK95: 1,95-4,95; p=0,00), riwayat hipertensi (OR: 1,88; IK95: 1,22-2,92; p=0,00), dan riwayat insufisiensi renal (OR: 3,73; IK95: 2,2-6,32; p=0,00). Manifestasi neurologis yang berkaitan dengan mortalitas adalah penurunan kesadaran (OR: 34,70; IK95: 12,67-95,05, p=0,00), delirium (OR: 21,01; IK95: 3,85-114,51; p=0,00), dan kejang (OR: 31,01; IK95: 3,82-251,69; p=0,00). Pada analisis multivariat, penurunan kesadaran (OR: 33,10; IK95: 12,00-91,33; p=0,00), dan kejang (OR: 22,75; IK95: 2,16-239,81; p=0,01) merupakan faktor prediktif independen untuk mortalitas pada pasien COVID-19.

Diskusi: Penurunan kesadaran dan kejang merupakan manifestasi neurologis yang berperan sebagai faktor prediktif independen untuk mortalitas pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, manifestasi neurologis, mortalitas, penurunan kesadaran, kejang

1. Pendahuluan

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pertama kali teridentifikasi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, China. *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, menyebar secara cepat di seluruh dunia.^[1] *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan status pandemi untuk *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) pada 11 Maret 2020.^[2] Kasus COVID-19 secara global mencapai 196,553,009 kasus pada bulan Juli 2021, dengan angka kematian sebesar 4,200,412.^[3] Total kasus terkonfirmasi di Indonesia adalah 2,615,529, dengan 68,219 kematian.^[4]

Sejak awal pandemi, beberapa prediktor telah dikaitkan dengan keluran klinis yang buruk dan peningkatan mortalitas. Prediktor ini meliputi usia lansia dan komorbid, termasuk diabetes melitus (DM), hipertensi, dan penyakit kardiovaskular.^[1,5]

Gejala yang umum dari COVID-19 adalah demam, batuk, dan sesak nafas.^[1] Walaupun COVID-19 utamanya menyerang sistem respirasi, sistem saraf juga bisa terserang dan menyebabkan beberapa manifestasi. Manifestasi neurologis bisa berupa manifestasi sistem saraf pusat (gangguan kesadaran, ensefalopati, stroke), manifestasi sistem saraf perifer (ageusia, anosmia, neuralgia), dan gejala non-spesifik lainnya (myalgia, nyeri kepala, pusing).^[6] Manifestasi neurologis mayor seperti ensefalopati, stroke, dan kejang telah diketahui terkait dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.^[7] Akan tetapi, data terkait hal ini belum banyak dilaporkan di Indonesia.

2. Tujuan

Tujuan studi ini adalah untuk meneliti manifestasi neurologis dan prediktor mortalitas pada pasien rawat inap COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

3. Metode

Studi ini merupakan studi retrospektif berbasis rumah sakit di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Sardjito, yang merupakan fasilitas kesehatan tersier mayor dan rumah sakit pendidikan di Yogyakarta, Indonesia. Subjek penelitian diambil dari data rekam medis.

Kriteria inklusi pada studi ini adalah pasien positif SARS-CoV-2 yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito pada 9 Maret 2020 hingga 28 Januari 2021. Status positif COVID-19 ditentukan berdasarkan pemeriksaan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dari *swab* nasofaring dan orofaring.

Terdapat sebanyak 421 pasien yang memenuhi kriteria tersebut. Pengambilan data di rekam medis dilakukan *follow-up* hingga status pasien dipulangkan dari rumah sakit atau meninggal. Kriteria eksklusinya adalah pasien yang positif COVID-19 dari rawat jalan dan yang positif hanya berdasarkan pemeriksaan antigen COVID-19 saja tanpa PCR.

Data karakteristik demografis, riwayat medis, gejala, dan tanda klinis diambil dari rekam medis. Studi ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada (KE/FK/0038/EC/2021).

Variabel independen dalam penelitian ini adalah manifestasi neurologi yang meliputi: nyeri kepala, penurunan kesadaran, anosmia, mialgia, *dizziness*, delirium, *dysgeusia*, nyeri neuropati, kejadian serebrovaskular akut, kejang (bangkitan motorik), hilang pengelihatian, dan ataksia. Variabel dependen yang diteliti adalah mortalitas pasien. Uji Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk mengetahui normalitas data. Variabel kontinu yang tak terdistribusi normal diekspresikan sebagai nilai median dan rentang interkuartil. Variabel kategorik dideskripsikan dalam jumlah dan persentase. Uji Mann-Whitney U dan Chi-square (atau Fisher's exact) digunakan untuk membandingkan manifestasi neurologis pada pasien COVID-19 yang meninggal versus yang hidup. Analisis bivariat dan multivariat dilakukan dengan regresi logistik. Variabel yang signifikan secara statistik pada analisis bivariat diikutsertakan dalam analisis multivariat. Dilakukan penyesuaian regresi logistic pada analisis bivariat dan multivariat untuk jenis kelamin dan komorbiditas (riwayat DM, hipertensi, insufisiensi renal, stroke, dan kejadian kardiovaskular). *Variance inflation factor* digunakan untuk menilai multikolinearitas variabel yang digunakan untuk analisis multivariat. Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 26, dengan nilai $p \leq 0,05$ dianggap sebagai signifikan secara statistik.

4. Hasil

Karakteristik dasar ditampilkan pada Tabel 1. Median usia (jangkauan interkuartil) adalah 53 (36-63) tahun. Dari peserta yang eligible, 114 individu meninggal saat rawat inap (27,08%). Peserta pria berjumlah 57,96%.

Beberapa karakteristik dasar yang berkaitan dengan mortalitas meliputi usia (*odds ratio* (OR): 1,05; interval kepercayaan 95% (IK95): 1,03-1,07; $p=0,00$), riwayat DM (OR: 3,1; IK95: 1,95-4,95; $p=0,00$), riwayat hipertensi (OR: 1,88; IK95: 1,22-2,92; $p=0,00$), dan riwayat insufisiensi renal (OR: 3,73; IK95: 2,2-6,32; $p=0,00$) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Dasar

Karakteristik Dasar	n	Meninggal				Rasio odds	IK 95	p
		Tidak		Ya				
		n	%	n	%			
Usia (median (IQR))	53(36-63)	47(33-60)		61(55-67)		1,05	1,03-1,07	0,00*
Jenis Kelamin								
Laki-laki	244	172	40,86	72	17,1	1,35	0,86-2,09	0,19
Perempuan	177	135	32,07	42	9,98			
Riwayat diabetes melitus								
Ya	109	60	14,25	49	11,64	3,1	1,95-4,95	0,00*
Tidak	312	247	58,67	65	15,44			
Riwayat hipertensi								
Ya	160	104	26,7	56	38	1,88	1,22-2,92	0,00*
Tidak	261	203	48,22	58	13,78			
Riwayat gagal ginjal								
Ya	72	35	8,31	37	8,79	3,73	2,2-6,32	0,00*
Tidak	349	272	64,61	77	18,29			
Riwayat stroke								
Ya	13	8	1,9	5	1,19	1,71	0,55-5,35	0,35
Tidak	408	299	71,02	109	25,89			
Riwayat kejadian kardiovaskular								
Ya	75	56	18,24	19	16,67	0,9	0,51-1,59	0,71
Tidak	346	251	59,62	95	22,57			

IK95: interval kepercayaan 95%, IQR: jangkauan interkuartil, * $p \leq 0,05$.

Tabel 2. *Adjusted Rasio Odds* Manifestasi Neurologi terhadap Mortalitas

Manifestasi Neurologi	Meninggal				Odds ratio	IK95	p
	Tidak		Ya				
	n	%	n	%			
Nyeri kepala	47	77,05	14	22,95	0,9	0,44-1,83	0,78
Penurunan kesadaran	6	12,24	43	87,76	34,7	12,67-95,05	0,00*
Anosmia	41	85,42	7	14,58	0,59	0,24-1,45	0,25
Mialgia	32	71,11	13	28,89	0,78	0,36-1,68	0,52
<i>Dizziness</i>	26	70,27	11	29,73	1,22	0,53-2,79	0,64
Delirium	2	14,29	12	85,71	21,01	3,85-114,51	0,00*
<i>Dysgeusia</i>	11	100	0	0	0	0--	1,00
Nyeri neuropati	3	33,33	6	66,66	3,9	0,88-17,27	0,07
Stroke	4	50	4	50	1,94	0,42-9	0,40
Kejang	2	33,33	4	66,66	31,01	3,82-251,69	0,00*
Kehilangan pengelihatan	5	100	0	0	0	0--	1,00
Ataksia	1	100	0	0	0	0--	1,00
Total	180	61,22	114	38,78	2,74	1,75-4,27	0,000

IK95: interval kepercayaan 95%, *odds ratio* disesuaikan (*adjusted*) dengan usia, jenis kelamin dan komorbiditas, * $p \leq 0,05$.

Kemungkinan (*odds*) meninggal pasien adalah 2,74 kali lebih tinggi pada pasien dengan manifestasi neurologis. Mortalitas berkaitan dengan penurunan kesadaran (OR: 34,70; IK95: 12,67-95,05; $p=0,00$), delirium (OR: 21,01; IK95: 3,85-114,51; $p=0,00$), dan kejang (OR: 31,01; IK95: 3,82-251,69; $p=0,00$) (Tabel 2). Pada analisis multivariat, kami hanya mengikutsertakan penurunan kesadaran dan kejang karena delirium berkaitan dengan penurunan kesadaran.

Pada analisis multivariat, didapatkan bahwa penurunan kesadaran (OR: 33,10; IK95: 12,0-91,33; $p=0,00$) dan kejang (OR: 22,75; IK95: 2,16-239,81; $p=0,01$) merupakan faktor prediktif independen untuk mortalitas (Tabel 3).

Adanya penurunan kesadaran berkorelasi dengan riwayat DM (OR: 1,98; IK95: 1,07-3,67; $p=0,03$), riwayat hipertensi (OR: 1,83; IK95: 1,01-3,33; $p=0,05$), riwayat stroke (OR: 1,83; IK95: 1,01-3,33; $p=0,05$), dan usia (OR: 1,04; IK95: 1,02-1,06; $p=0,00$). Kejang didapatkan berkorelasi dengan usia (OR: 0,93; IK95: 0,89-0,98; $p=0,00$).

Tabel 3. Regresi Logistik Multipel Manifestasi Neurologi terhadap Mortalitas pada Pasien COVID-19

Variabel	Odds ratio	IK95	p
Penurunan kesadaran	33,10	12,00-91,33	0,00*
Kejang	22,75	2,16-239,81	0,01*

Rasio *odds* disesuaikan (*adjusted*) dengan usia, jenis kelamin dan komorbiditas, * $p \leq 0,05$.

Tabel suplemen 1. Uji Normalitas Karakteristik Dasar

Variabel	Nilai statistik	p
Usia	0,93	0,00*

Tabel suplemen 2. Uji Multikolinearitas

Variabel	Variance inflation factor
Nyeri kepala	1,49
Penurunan kesadaran	1,24
Anosmia	1,10
Mialgia	1,14
<i>Dizziness</i>	1,40
Delirium	1,16
<i>Dysgeusia</i>	1,04
Nyeri neuropati	1,05
Stroke	1,11
Kejang	1,06
Kehilangan pengelihatan	1,06
Ataksia	1,02

5. Pembahasan

Dalam studi ini, didapatkan *case fatality rate* (CFR) sebesar 27,08%. CFR untuk pasien COVID-19 di rumah sakit tersier

berkisar pada angka ini. Suatu pusat perawatan tersier di Meksiko melaporkan angka mortalitas sebesar 27,3%.^[8] Angka ini hampir sama dengan angka pada studi di pusat medis tersier di Amerika Serikat (AS) yang menemukan CFR 29,1% pada pasien ras kulit hitam.^[9] Studi lainnya di layanan tersier di Jerman menunjukkan angka mortalitas 23,9% pada pasien mereka.^[10] Mortalitas di rumah sakit yang dilaporkan dalam suatu meta-analisis yang mencakup 60 studi dengan jumlah 51.225 pasien adalah 24,3%.^[11] Akan tetapi, angka ini jauh lebih tinggi dibandingkan kumpulan mortalitas keseluruhan yang dilaporkan di dalam suatu meta-analisis terbaru dari 188 studi (5,6%).^[12]

Penelitian di Indonesia yang membahas manifestasi neurologis pada COVID-19 sudah cukup banyak dilaporkan.^[13-15] Namun, belum ada studi terkait manifestasi neurologis seperti apa yang berhubungan dengan kematian (prediktor mortalitas) pada pasien COVID-19 di Indonesia, terutama pada pasien yang dirawat inap di rumah sakit tersier di Indonesia. Studi ini melaporkan bahwa penurunan kesadaran dan kejang dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penurunan Kesadaran

Kami menemukan hubungan antara mortalitas dan penurunan kesadaran. Hal ini sesuai dengan suatu tinjauan grafik klinis di AS.^[16] Sebuah studi prospektif di rumah sakit tersier di Iran juga menemukan hubungan antara penurunan kesadaran dan mortalitas.^[17] Suatu studi retrospektif di daerah pedalaman juga melaporkan gangguan status mental sebagai prediktor independen untuk mortalitas (OR: 2,14; IK95: 1,1-3,9; $p=0,02$). Temuan mereka juga menemukan bahwa adanya AMS berkaitan dengan kebutuhan ventilasi mekanik, perawatan ICU, dan peningkatan LOS.^[18] Skor Glasgow Coma Scale (GCS) yang lebih rendah berkaitan dengan kematian COVID-19.^[19]

Temuan kami memberikan kesan bahwa penurunan kesadaran berkaitan dengan delirium. Sesuai dengan hal ini, delirium lebih sering ditemukan pada pasien dengan penurunan kesadaran.^[20]

Delirium

Studi ini menunjukkan bahwa delirium berhubungan dengan mortalitas. Dalam suatu meta-analisis, delirium ditemukan berkaitan dengan mortalitas. Kejadian delirium tidak jauh berbeda menurut usia, tetapi hal ini kemungkinan terjadi karena variasi usia yang kecil antar studi.^[21] Suatu studi retrospektif yang berfokus pada delirium pada pasien lansia rawat inap (≥ 70 tahun) dengan COVID-19 bahkan melaporkan bahwa pasien dengan delirium memiliki angka mortalitas yang empat kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa delirium.^[22] Sebaliknya, suatu studi kohort retrospektif dari 1.306 pasien di rumah sakit tersier di Meksiko tidak menemukan adanya asosiasi antara delirium dan mortalitas.^[23] Menurut suatu studi kohort pada pasien ICU, mayoritas delirium merupakan delirium hiperaktif (86,6%), sementara sisanya berada dalam kondisi delirium hipoaaktif.^[24]

Pasien COVID-19 bisa mengalami hipoksia yang bisa berkontribusi terhadap adanya delirium. Studi sebelumnya pada pasien ICU menemukan hubungan antara hipoksia dan delirium.^[25] Hipoksia otak menyebabkan pelepasan signifikan dari berbagai neurotransmitter, termasuk glutamat dan dopamin.^[26] Pelepasan drastis dari dopamin bisa menjelaskan delirium hiperaktif yang meliputi halusinasi dan agitasi.^[27] Hipoksia juga bisa mengurangi produksi dan pelepasan asetilkolin. Penurunan availabilitas asetilkolin didapatkan berkaitan dengan delirium.^[26] Selain dari efek langsung dan tidak langsung dari COVID-19 pada sistem saraf, pasien yang dirawat inap karena COVID-19 bisa mengalami delirium karena isolasi selama perawatan.^[22]

Kejang

Kami hanya menemukan 6 kasus kejang (3,1%). Kejang merupakan manifestasi neurologis yang kurang umum di dalam studi kami. Beberapa studi retrospektif menemukan bahwa serangan kejang berkisar dari 0,08%-2%.^[28-31] Studi lainnya di suatu rumah sakit tersier melaporkan angka serangan kejang setinggi 13,2% dalam studi mereka. Adanya kejang berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi.^[32] Sebaliknya, suatu studi prospektif di rumah sakit tersier di Iran dengan 3008 pasien tidak menemukan asosiasi antara mortalitas dan kejang.^[17]

Suatu studi prospektif di Chile melaporkan bahwa temuan EEG yang paling umum pada pasien COVID-19 adalah aktivitas *continuous slow-wave*.^[33] Sesuai dengan temuan ini, suatu studi retrospektif pada EEG dari 38 pasien dengan COVID-19 tanpa riwayat epilepsi juga melaporkan bahwa ditemukan *diffuse background slowing* pada 81,3% pasien. Pada 18,8% pasien, ditemukan *focal interictal epileptiform discharges* dan hanya 9,4% pasien yang ditemukan kejang elektrografis.^[34]

Tinjauan terbaru pada pasien COVID-19 yang mengalami kejang dan dilakukan pemeriksaan cairan serebrospinal (CSS) melaporkan bahwa dari pasien yang diperiksa PCR SARS-CoV-2 untuk CSS (65%) hanya 13% memiliki hasil positif.^[35] Sesuai dengan hal ini, suatu tinjauan sistematis pada pasien COVID-19 dengan status epileptikus juga hanya menemukan 8,5% PCR positif SARS-CoV-2 (65%) pada CSS sampel mereka.^[36] Kadar protein dan pleiositosis yang tinggi pada pemeriksaan CSS lebih sering ditemukan. Pleiositosis CSS ditemukan pada satu per tiga pasien, dan hiperproteinorachia ditemukan pada hampir setengah dari pasien.^[35]

Terdapat beberapa teori mekanisme terjadinya manifestasi neurologis pada COVID-19, yaitu melalui neuroinvasi langsung dan mekanisme sistemik sekunder. COVID-19 bisa mendapatkan akses ke sistem saraf pusat (SSP) melalui invasi saraf olfaktorius. Jalur ascendens dari bulbus olfaktorius, *uncinate fasciculus* dan *anterior cingulate* bisa memberikan akses langsung pada SARS-CoV-2 ke SSP. Kemungkinan jalur masuk lainnya adalah melalui pemecahan sawar darah otak (*blood brain barrier/BBB*). Sel endotel telah dilaporkan mengekspresikan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang bisa membantu infeksi SARS-CoV-2. Infeksi di endothelium bisa menyebabkan pemecahan BBB yang bisa memberikan akses pada SARS-CoV-2 untuk melewati BBB.^[37]

Mekanisme sistemik sekunder bisa terjadi akibat efek sindroma distress respirasi akut (*acute respiratory distress syndrome* (ARDS)). ARDS bisa menyebabkan kerusakan alveolar difus yang menyebabkan hipoksemia dan stres oksidatif. Selain itu, ARDS bisa menyebabkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang mempromosikan emboli paru dan kejadian serebrovaskular. Kekacauan metabolik dan hipoperfusi akibat sindroma disfungsi multiorgan yang disebabkan oleh ARDS juga bisa berkontribusi terhadap kerusakan sel SSP. Hal-hal ini bisa menyebabkan ensefalopati.^[37] Adanya ensefalopati bisa mencetuskan kejang, delirium, dan penurunan kesadaran.^[37-39]

Terlepas dari temuan tersebut, studi ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, data terkait durasi penurunan kesadaran, onset kejang dan tipenya, riwayat merokok, obesitas (indeks massa tubuh), dan komplikasi lainnya saat rawat inap tidak tercatat

dengan baik di rekam medis. Dengan demikian, hal ini bisa memiliki beberapa pengaruh yang bisa memengaruhi hasil. Kedua, kami tidak mengikutsertakan terapi yang diberikan ke pasien karena semua pasien menerima terapi standar untuk COVID-19. Akan tetapi, obat-obatan lainnya berdasarkan komorbid yang dimiliki pasien tidak dimasukkan, sehingga hal ini bisa memengaruhi hasil. Ketiga, tidak semua pasien yang kejang dilakukan EEG sehingga hasil EEG dan bagaimana pengaruhnya terhadap mortalitas tidak dapat diketahui pada penelitian ini. Terakhir, studi ini merupakan studi retrospektif dari satu rumah sakit tersier di Indonesia. Oleh karena itu, temuan di studi ini memerlukan interpretasi yang teliti saat digeneralisasikan. Masih diperlukan pengetahuan lebih lanjut terkait faktor yang memengaruhi *case fatality rate* dari COVID-19, terutama untuk masing-masing *strain* dari virus tersebut dan di beberapa daerah di Indonesia.

6. Kesimpulan

Penurunan kesadaran dan kejang merupakan manifestasi neurologis yang dapat menjadi prediktor independen untuk mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.

7. Daftar Pustaka

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, dkk. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
- World Health Organization WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 51 [Internet]. World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> [diakses 19 Mei 2020].
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. World Health Organization. <https://covid19.who.int/> [diakses 1 Agustus 2021].
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Peta Sebaran COVID-19 [Internet]. Laman Resmi Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. 2021 <https://covid19.go.id/peta-sebaran> [diakses 1 Agustus 2021].
- Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, dkk. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*. 2020;2020:1-17.
- Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, dkk. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-70.
- Salahuddin H, Afreen E, Sheikh IS, Lateef S, Dawod G, Daboul J, dkk. Neurological predictors of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Front Neurol*. 2020;11:585944.
- Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV, Lozano-Cruz OA, Ortiz- Brizuela E, Tovar-Méndez VH, dkk. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *Lazzeri C, editor. PLOS ONE*. 2021;16(2):e0245772.
- Bhargava A, Sharma M, Riederer K, Fukushima EA, Szpunar SM, Saravolatz L. Risk factors for in-hospital mortality from Coronavirus Disease 2019 infection among Black patients—an urban center experience. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1468.
- Rieg S, von Cube M, Kalbhenn J, Utzolino S, Pernice K, Bechet L, dkk. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *Ballotta A, editor. PLOS ONE*. 2020;15(11):e0242127.
- Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, dkk. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *Verdonck K, editor. PLOS ONE*. 2020;15(11):e0241742.
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, dkk. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58.

- [13] Pratignyo, H., Thiomas, P., Setiastuti, H., Usynara, U., Rahayu, F., & Nuriah, V. Manifestasi Neurologi Pada Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Tangerang Sebagai Pusat Rujukan Covid-19 Provinsi Banten. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. 2021;38(2). Diambil dari <https://ejournal.neurona.web.id/index.php/neurona/article/view/226>.
- [14] Vania, V., Yuliani D., Sumada, I.K. Manifestasi Klinis Neurologis pada COVID-19. *Callosum Neurology Journal*. 2019; 3(3): 86-92. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i3.118>.
- [15] Muhammad, F. F., Maria, D., & Adam, O. M. Prevalensi Manifestasi Neurologis Pada Pasien Covid-19 Di Rspal Surabaya Periode April. *Hang Tuah Medical Journal*. 2023;20(2):142–156. <https://doi.org/10.30649/Htmj.V20i2.226>.
- [16] Tyson B, Erdodi L, Ray S, Agarwal P. Altered mental status in 71 deaths due to COVID-19. *Int J Neurosci*. 2020;1–4.
- [17] Eskandarian R, Alizadehsani R, Behjati M, Zahmatkesh M, Sani ZA, Haddadi A, dkk. Identification of Clinical Features Associated with Mortality in COVID-19 Patients. *Oper Res Forum*. 2023;4(1):16.
- [18] Kenerly MJ, Shah P, Patel H, Racine R, Jani Y, Owens C, dkk. Altered mental status is an independent predictor of mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2021.
- [19] Xiong W, Lu L, Zhang B, Luo J, Li W, He L, dkk. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurol Scand*. 2021;ane.13471.
- [20] Alizadeh Arimi F, Zarghami M, Moosazadeh M, Mehravaran H, Sedighi F, Ghasemian R, et al. Frequency of delirium and its associated factors among COVID-19 inpatients in Iran. *Clinical Respiratory J*. 2023;17(5):414–28.
- [21] Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104388.
- [22] Marengoni A, Zucchelli A, Grande G, Fratiglioni L, Rizzuto D. The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age Ageing*. 2020;49(6):923–6.
- [23] García-Grimshaw M, Chiquete E, Jiménez-Ruiz A, Vidal-Mayo J de J, Grajeda- González SL, Vargas-Martínez M de los Á, dkk. Delirium and associated factors in a cohort of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *J Acad Consult- Liaison Psychiatry*. 2021;S2667296021001178.
- [24] Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, dkk. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491.
- [25] Jayaswal A, Sampath H, Soohinda G, Dutta S. Delirium in medical intensive care units: Incidence, subtypes, risk factors, and outcome. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(4):352.
- [26] Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428–57.
- [27] Mattace-Raso F, Polinder-Bos H, Oosterwijk B, van Bruchem-Visser R, Goudzwaard J, Oudshoorn C, dkk. Delirium: a frequent manifestation in COVID-19 older patients. *Clin Interv Aging*. 2020;Volume 15:2245–7.
- [28] Anand P, Al-Faraj A, Sader E, Dashkoff J, Abdennadher M, Murugesan R, dkk. Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107335.
- [29] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, dkk. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 1;77(6):683.
- [30] Emami A, Fadakar N, Akbari A, Lotfi M, Farazdaghi M, Javanmardi F, dkk. Seizure in patients with COVID-19. *Neuro Sci*. 2020;41(11):3057–61.
- [31] Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, dkk. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060–70.
- [32] Yuksel H, Gursoy GT, Dirik EB, Kenar SG, Bektas H, Yamanel L, dkk. Neurological manifestations of COVID-19 in confirmed and probable cases: A descriptive study from a large tertiary care center. *J Clin Neurosci*. 2021;86:97–102.
- [33] Skorin I, Carrillo R, Perez CP, Sanchez N, Parra J, Troncoso P, dkk. EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19. *Seizure*. 2020;83:1–4.
- [34] Santos de Lima F, Issa N, Seibert K, Davis J, Wlodarski R, Klein S, dkk. Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):565–6.
- [35] Carroll E, Melmed KR, Frontera J, Placantonakis DG, Galetta S, Balcer L, dkk. Cerebrospinal fluid findings in patients with seizure in the setting of COVID-19: A review of the literature. *Seizure*. 2021;89:99–106.
- [36] Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, dkk. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107887.
- [37] Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, dkk. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47–53.
- [38] Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, dkk. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;38:49–53.
- [39] Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol*. 2021;93(1):206–22