

## Laporan Kasus

# Gangguan Serebellar pada Pasien Berusia 55 Tahun dengan Multiple System Atrophy

## *Cerebellar Disorders in A 55-Year-Old Patient with Multiple System Atrophy*

Media Yuni Kurniawati<sup>1</sup>, Agnes Annurul Maulidia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jawa Barat

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, RSUD Cibabat, Jawa Barat

Korespondensi ditujukan kepada Agnes Annurul Maulidia; [maulidiaagnes@gmail.com](mailto:maulidiaagnes@gmail.com)

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

Hak Cipta © 2022 Agnes Annurul Maulidia 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

*Multiple system atrophy is a progressive neurodegenerative disease clinically characterized by autonomic nervous system disorders (urogenital, cardiovascular or a combination thereof), levodopa-unresponsive parkinsonism and cerebellar ataxia. MSA is classified into Parkinsonism (MSA-P) and Cerebellar (MSA-C) subtypes. Determining the correct diagnosis for multiple system atrophy remains a challenge in daily clinical practice as a comprehensive examination is required. Few journals discuss the diagnosis and management of multiple system atrophy thoroughly. A 55-year-old man came to the neurology clinic with complaints of frequent falls, slow movement, defecation and micturition disorders, erectile dysfunction, with typical cerebellar symptoms. The patient often experienced disturbances in sleep behavior. The patient walked with a wide base gait posture. On examination obtained gaze evoked nystagmus, bradykinesia, on examination of cerebellar function obtained, dysmetria, romberg test, dysidiadokokinesis, intensive tremor, heel to shin examination is disturbed on the right and left sides accompanied by autonomic disorders. No rigidity or resting tremor was found. On MRI examination of the head with contrast, a typical picture of multiple system atrophy of the cerebellar type was found, with severe atrophy of the pons and serenum with the "hot cross bun sign". Rapid diagnosis and adequate multidisciplinary treatment are required to prevent aggravation of multiple system atrophy symptoms. Symptomatic and supportive therapy is needed to improve the patient's quality of life.*

**Keywords:** cerebellar, multiple system atrophy, olivopontocerebellar atrophy, parkinsonism

### ABSTRAK

*Multiple system atrophy adalah penyakit neurodegeneratif progresif yang secara klinis ditandai dengan gangguan sistem saraf otonom (urogenital, kardiovaskular atau kombinasinya), parkinsonism yang tidak responsif terhadap levodopa dan ataksia serebellar. MSA diklasifikasikan ke dalam sub tipe Parkinsonism (MSA-P) dan Cerebellar (MSA-C). Menentukan diagnosis yang tepat untuk multiple system atrophy masih menjadi suatu tantangan di praktik klinis sehari-hari karena diperlukan pemeriksaan yang komprehensif. Sedikit jurnal yang membahas tentang diagnosis dan penanganan multiple system atrophy secara menyeluruh. Seorang laki-laki berusia 55 tahun datang ke poli saraf dengan keluhan sering terjatuh, pergerakan menjadi lambat, adanya gangguan defekasi dan mikturisi, gangguan ereksi, dengan disertai gejala cerebellar yang khas. Pasien sering mengalami gangguan perilaku tidur. Pasien berjalan dengan postur broad-base gait. Pada pemeriksaan didapatkan gaze evoked nystagmus, bradikinesia, pada pemeriksaan fungsi serebelum didapatkan, dismetria, romberg tes, disidiadokokinesis, intensi tremor, pemeriksaan heel to shin terganggu pada sisi kanan dan kiri disertai gangguan otonom. Tidak ditemukan adanya rigiditas ataupun resting tremor. Pada pemeriksaan MRI kepala dengan kontras didapatkan gambaran khas suatu multipel system atrophy tipe cerebellar adanya atrofi berat pada pons dan serebelum gambaran "hot cross bun sign". Dibutuhkan diagnosis yang cepat dan penanganan yang memadai secara multidisiplin untuk mencegah perburatan gejala multiple system atrophy. Terapi simptomatik dan suportif sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.*

**Kata Kunci:** atrofi olivopontocerebellar, multiple system atrophy, parkinsonisme, serebellar

## 1. Pendahuluan

*Multiple system atrophy (MSA) adalah penyakit neurodegenerative yang ditandai oleh deposit abnormal protein  $\alpha$ -synuclein di sistem saraf pusat dan sistem saraf otonom (sinukleinopati), bersifat progresif dan fatal, yang ditandai dengan gangguan sistem saraf otonom, parkinsonisme yang tidak responsif terhadap levodopa dan ataksia serebellar.<sup>[1]</sup> MSA*

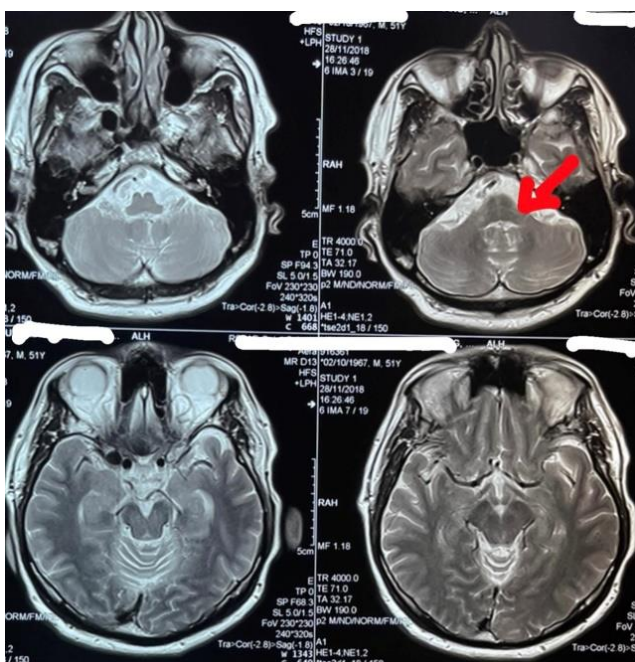
*diklasifikasikan ke dalam sub tipe parkinsonism (MSA-P) yang berkaitan dengan degenerasi striatonigral dan cerebellar (MSA-C)/ Olivopontocerebellar (PCA), tergantung pada manifestasi motorik yang dominan.<sup>[1-5]</sup> MSA dapat diturunkan melalui keluarga (bentuk yang diwariskan). MSA juga dapat menyerang orang tanpa riwayat keluarga yang diketahui (bentuk sporadic). MSA termasuk penyakit langka dengan perkiraan kejadian 0,6-0,7 dan kisaran 0,1-2,4 kasus/100.000 orang-tahun.*

Perjalanan penyakit kurang lebih 9 tahun, dengan kedua jenis kelamin sama-sama terpengaruh, 20-75% pasien memiliki fase prodromal/ preklinis dengan gejala non-motorik, terutama gejala otonom (disfungsi kardiovaskular, gastrointestinal, seksual atau urogenital, hipotensi ortostatik, atau gangguan perilaku tidur), yang mungkin mendahului presentasi motorik selama bertahun-tahun. Kelangsungan hidup rata-rata dari timbulnya gejala adalah 6-10 tahun (rata-rata 9,5 tahun), dengan hanya sedikit pasien yang bertahan hidup lebih dari 15 tahun.<sup>[1,2]</sup> Usia rata-rata onset >30 tahun. Penyakit ini perlahan-lahan memburuk (bersifat progresif) dan menurunkan kualitas hidup pasien.<sup>3,4,5</sup> Pada artikel ini kami melaporkan kasus *multiple system atrophy* tipe dominan *cerebellar* (MSA-C).

## 2. Kasus

Seorang laki-laki berusia 55 tahun datang dengan keluhan utama sering terjatuh sejak 5 tahun yang dirasa semakin memberat. Pasien mengalami gangguan keseimbangan bila berjalan dan harus berpegangan untuk menopang tubuhnya. Keluhan disertai dengan bicara lambat seperti mengeja. Keluhan disertai dengan pergerakan pasien menjadi lambat. Pasien mengeluh sulit buang air besar, sulit menahan buang air kecil terutama malam hari disertai gangguan ereksi. Satu tahun setelah onset gejala, pasien mengalami gangguan perilaku tidur. Pasien sering mengalami mimpi buruk yang disertai gerakan seperti memukul. Riwayat trauma, demam, kejang, nyeri kepala, tumor disangkal. Riwayat penyakit penyerta seperti hipertensi, jantung, diabetes, stroke, maupun infeksi saraf pusat tidak ada. Keluarga dengan keluhan yang sama tidak ada. Tidak ada riwayat penggunaan obat antipsikotik maupun antiemetik.

Pemeriksaan fisik umum menunjukkan hasil ekspresi datar pada pemeriksaan, status generalis tanda vital didapatkan tekanan darah ketika duduk 171/102mmHg, tekanan darah ketika berdiri 128/91mmHg. Pemeriksaan neurologis *Glasgow coma scale* E4V5M6, didapatkan disartria, tidak didapatkan tanda rangsang meningeal, pupil bulat isokor 3mm/3mm, refleks cahaya mata kanan dan kiri positif bilateral, didapatkan *gaze evoked nystagmus*, pemeriksaan saraf fasialis tidak didapatkan kelainan, tidak ada gangguan fungsi menelan pada pasien. Pasien berjalan dengan postur *wide base gait*. Ditemukan adanya bradikinesia. Gambar 1 adalah gambaran atrofi berat pada pons dan serebelum serta terdapat degenerasi *tractus pontocerebellar* dan *pons media* berupa *hot cross bun sign*.



Gambar 1. Panah Merah pada MRI menunjukkan Gambaran “hot cross bun sign”.

Kekuatan motorik pada ekstremitas atas dan bawah bilateral baik, tidak didapatkan adanya rigiditas. Refleks fisiologis dalam batas normal. Tidak didapatkan adanya refleks patologis. Pada pemeriksaan fungsi serebelum didapatkan, dismetria, romberg tes, disdiadokokinesis, intensi tremor, pemeriksaan *heel to shin* terganggu pada sisi kanan dan kiri, pemeriksaan *laseque*, kernig ataupun patrik dan kontra patrik dalam batas normal. Pada pemeriksaan *Mini Mental State Examination* (MMSE) didapatkan hasil 19/30, menunjukkan ada kelainan fungsi kognitif sedang. Pasien juga menunjukkan *emotional incontinence* berupa *pathological laughing*.

Pemeriksaan *rontgen thorax* menunjukkan hasil dalam batas normal. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap, fungsi hepar, fungsi ginjal, serum elektrolit, gula darah, profil lipid tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan MRI kepala dengan kontras didapatkan kelainan degenerasi *tractus pontocerebellar* dan *pons media* berupa *hot cross bun sign*. Pemeriksaan EEG menunjukkan adanya abnormal dan perlambatan pada hemisfer kiri. Pemeriksaan *Digital Subtraction Angiography* (DSA) serebral tidak tampak kelainan pemeriksaan ini dilakukan untuk menyingkirkan penyebab diagnosis lain seperti kelainan pembuluh darah atau penyumbatan. Kemungkinan diagnosis banding pada kasus ini adalah MSA tipe serebular, MSA tipe parkinsonism, Lewy body dementia, Progressive supranuclear palsy, Parkinson disease.

Berdasarkan temuan klinis dan penunjang diagnosis ditegakan MSA-C setelah proses diagnosis dan pengobatan yang cukup panjang selama 3 tahun. Pada awal pemeriksaan pasien didiagnosis Parkinson disease, kemudian dicurigai MSA-P tetapi tidak berespon terhadap levodopa setelah pemberian selama 3 tahun. Kemudian pasien direncanakan fisioterapi untuk melatih kemampuan berjalan, keseimbangan dan pemantauan lebih lanjut. Adapun kami lampirkan video klinis pasien dalam kasus ini.

## 3. Pembahasan

MSA adalah kelainan neurodegeneratif progresif, yang secara patologis ditandai dengan deposit *alpha synuclein-positif glial cytoplasmic inclusions* (GCI) di beberapa daerah tertentu termasuk striatum, cerebellum, dan struktur olivopontine.<sup>[6]</sup> MSA diklasifikasikan ke dalam sub tipe parkinsonisme (MSA-P) dan serebular (MSA-C). Berikut adalah dua kriteria diagnosis *multiple system atrophy* menurut *The Movement Disorder Society Criteria* tahun 2022.

Kriteria pertama adalah diagnosis *possible multiple system atrophy*.<sup>[4,7-9]</sup> Onset usia > 30 tahun, progresif, sporadik dan ditandai oleh: 1) Disfungsi autonom yaitu kesulitan berkemih, inkontinensia urin, penurunan tekanan darah ortostatik dalam 3 menit berdiri minimal sistolik >20 mmHg dan diastolik >10 mmHg, 2) Parkinsonisme kurang responsif terhadap levodopa, didapatkan bradikinesia, dengan rigiditas, tremor atau instabilitas postural, 3) Sindroma *cerebellar* (*ataksia, dysarthria cerebellar, dysmetria, nystagmus cerebellar*), 4) Klinis motorik yang mendukung perkembangan yang cepat dalam waktu 3 tahun sejak onset motorik, ketidakstabilan postural sedang hingga berat dalam waktu 3 tahun sejak onset motorik, gangguan bicara yang memburuk dalam 3 tahun sejak onset, disfagia dalam 3 tahun sejak onset, hiperrefleksia dengan Babinski, tremor postural dan kelainan postur, 5) Klinis non-motorik yang mendukung stridor saat inspirasi, disfungsi ereksi usia <60 tahun, tawa dan tangisan patologis (*emotional incontinence*), 6) Pemeriksaan MRI pada MSA-P (Atrofi: *Putamen, middle cerebellar peduncle, pons dan cerebellum* “*hot cross bun sign*”) dan pada MSA-C (Atrofi: *Putamen, infratentorial structures/ middle cerebellar peduncle dan pons* “*hot cross bun sign*”).

Kriteria kedua adalah diagnosis *probable multiple system atrophy prodromal*.<sup>[4]</sup> Onset usia >30 tahun, progresif, sporadik ditandai oleh: 1) Klinis non motorik yaitu *Rapid Eye Movement* (REM) *Sleep Behavior Disorder* (RBD), *Hipotensi ortostatik neurogenik* (penurunan tekanan darah sistolik >20 mmhg dan diastolik >10 mmhg, disfungsi ereksi dan inkontinensia urin), 2)

Klinis motorik yaitu tanda parkinsonisme dan tanda gangguan serebelum.

Pada kasus ini berdasarkan kriteria dari *Movement Disorder Society* termasuk Kasus *Clinically Established MSA* dimana didapatkan adanya *neurogenic orthostatic hypotension*, respon yang buruk terhadap pemberian L-dopa, *syndrome cerebellar* yang didukung *pathologic laughter-crying (emotional incontinence)* dan RBD. Pasien juga menunjukkan MSA dengan gejala serebelar yaitu ditemukan adanya ataksia, disartria serebelar serebelar, dismetria, nistagmus serebelar. MRI kepala pada pasien ini adanya atrofi berat pada pons dan serebelum berupa *hot cross bun sign*. Pasien ini termasuk kasus sporadik dengan penyebab yang tidak diketahui dan tidak ada riwayat keluarga dengan keluhan yang sama.

Beberapa penelitian menjelaskan pathogenesis MSA adanya akumulasi *alpha-synuclein* pada oligodendrosit, penelitian yang lain menjelaskan kemungkinan mutasi genetik COQ2 yang mengkode koenzim Q2 telah dilaporkan pada kasus MSA familial dan sporadik pada populasi Asia Timur.<sup>[2,8,10]</sup> Pasien MSA mengalami fase premotor prodromal berbulan-bulan atau bertahun-tahun sebelum gejala motorik awal sekitar 75%. Gejala prodromal yang umum adalah RBD, stridor inspirasi, disfungsi urogenital dan disfungsi kardiovaskular.<sup>[5,10]</sup> Pada onset awal gejala pada kasus ini ditemukan adanya RBD dan disfungsi ereksi.

Pada pemeriksa *Mini Mental State Examination (MMSE)* pasien didapatkan gangguan kognitif sedang, menurut beberapa penelitian terbaru melaporkan bahwa gangguan kognitif dapat terjadi pada 17-47% pasien MSA. Gangguan kognitif ringan hingga sedang telah dilaporkan hingga 40% pada pasien MSA-P dan pada 14,37% kasus MSA yang terbukti dari hasil otopsi.<sup>[11]</sup> Dalam sebuah studi retrospektif terhadap 102 kasus MSA yang dikonfirmasi otopsi, 32% memiliki gangguan kognitif, secara morfologis terkait dengan beban yang lebih besar *neuronal cytoplasmic inclusions (NCI)* di daerah limbik, khususnya, di *dentate gyrus* dari pada pasien tanpa gangguan kognitif.<sup>[12]</sup>

Gangguan kognitif pada MSA mungkin disebabkan oleh keterlibatan daerah prefrontal yang menyebabkan disfungsi striatofrontal atau patologi  $\alpha$ Syn yang parah pada hippocampus.<sup>[13]</sup> Pada kasus ini diagnosis MSA tipe serebelar kemudian ditegaskan berdasarkan temuan klinis pada pasien adanya ataksia, disartria, dismetria, nistagmus serebelar, disfungsi otonom, gejala prodromal RBD, dari pemeriksaan penunjang yang dilakukan berupa temuan atrofi berat pada serebelum dan pons dan batang serebelum berupa gambaran *hot cross bun sign*. Hingga saat ini tidak ada terapi modifikasi penyakit yang spesifik untuk MSA.

Pengobatan difokuskan pada terapi simptomatik dan melibatkan pendekatan multidisiplin dengan rehabilitasi serta perawatan suportif. Meskipun ada sejumlah terapi simptomatik yang efektif, perawatan ini dibatasi oleh sifat penyakit yang multisistem, potensi efek samping, interaksi obat, dan perkembangan penyakit yang progressif menjadi pertimbangan. Pada kasus ini pasien tetap diberikan terapi levodopa pada awal diagnosis meskipun setelah pemberian levodopa selama 3 tahun tidak ada respon, selain itu fisioterapi untuk meningkatkan kemampuan berjalan dan keseimbangan tetap disarankan. Hampir sepertiga dari pasien MSA-P mendapat manfaat dari terapi levodopa, yang sifatnya sementara dengan durasi yang pendek rata-rata 3,5 tahun dalam satu studi. Levodopa tetap menjadi terapi lini pertama dengan uji coba hingga 2 g total dosis harian levodopa (dititrasi dari 100 hingga 300 mg 3-4 kali sehari) direkomendasikan untuk setidaknya 3 bulan. Perbaikan klinis yang signifikan ditandai sebagai penurunan 30% dalam *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)*.

Untuk hipotensi ortostatik bisa diberikan *head up* 20-30 derajat saat pasien tidur malam, diet tinggi garam, dan menghindari obat-obatan yang memiliki efek hipotensi. *Fludrocortison* 0.1-0.4 mg perhari dapat membantu. Pada kasus RBD bisa diberikan clonazepam 0.25-2 mg malam hari.<sup>[7]</sup> Pemberian sildenafil untuk disfungsi ereksi dapat menyebabkan hipotensi postural pada pasien sehingga dihindari pada kasus pasien MSA. Disarankan untuk menggunakan obat disfungsi ereksi lain yang tidak

memperburuk hipotensi ortostatiknya. Terapi wicara dianjurkan untuk diberikan pada pasien MSA dengan gangguan bicara. *Walker*, kursi roda, maupun tongkat tripod dapat digunakan untuk menunjang mobilitas pasien *multiple system atrophy* dengan ataksia.<sup>[8]</sup>

Pemantauan dan evaluasi berkala dibutuhkan untuk pasien MSA. Perburukan gejala motorik dan disfungsi otonom menentukan harapan hidup pasien. Kelangsungan hidup rata-rata dari timbulnya gejala adalah 6-10 tahun (rata-rata 9,5 tahun).

## 4. Kesimpulan

*Multiple system atrophy* adalah kasus degenerative yang bersifat langka membutuhkan diagnosis yang akurat serta penanganan yang memadai secara multidisiplin untuk mencegah perburukan gejala *multiple system atrophy*. Terapi simptomatik dan suportif sangat dibutuhkan khususnya pada awal perjalanan penyakit untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

## 5. Lampiran

Video klinis pasien.

## 6. 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.