

## Artikel Penelitian

# Manifestasi Neurologis pada Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Darurat Covid-19 Wisma Atlet Kemayoran Indonesia

## *Neurological Manifestations in Covid-19 Patients at The Covid-19 National Emergency Hospital Wisma Atlet Kemayoran Indonesia*

Nurul Rakhmawati<sup>1</sup>, Suryo Bantolo<sup>1</sup>, Dino<sup>2</sup>, Putri Bella Wijaya<sup>2</sup>, Khalida Khairunissa<sup>2</sup>, Tanissa Rizky Alya<sup>2</sup>, Putri Jennyca<sup>2</sup>, Salma Dhiya Rachmadani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokter Spesialis Saraf Rumah Sakit Darurat COVID-19 Wisma Atlet Kemayoran Indonesia, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Dokter Umum Rumah Sakit Darurat COVID-19 Wisma Atlet Kemayoran, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Jawa Barat, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Nurul Rakhmawati; nuruldrw@gmail.com

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

Hak Cipta © 2022 Nurul Rakhmawati 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 Disease 2019 (COVID-19) is a global disease with high mortality rate. In Indonesia, the mortality rate has significantly increased, accompanied by various manifestations, including neurological symptoms.

**Aim:** We aim to assess the clinical characteristics, including common symptoms and neurological manifestations, of COVID-19 patients at the COVID-19 National Emergency Hospital, Wisma Atlet Kemayoran.

**Methods:** This study used descriptive observational method with cross-sectional design at the COVID-19 National Emergency Hospital, Wisma Atlet Kemayoran. Data were collected from June 2021 to February 2022, focusing on patients' age, sex, comorbidities, disease severity, common symptoms, and neurological symptoms.

**Results:** Among 599 patients, 63.8% were aged below 50, 53.1% were female, and 34.8% had hypertension. Mild symptoms were noted in 71.1% of cases. Cough (38.7%) was the predominant common symptom, while anosmia (33.2%) prevailed as the most prevalent neurological symptom. Chi-Square analysis showed significant associations between COVID-19 severity and variables like age, sex, pregnancy, comorbidities, and symptoms. Cough, runny nose, shortness of breath, fever, and appetite loss were linked to severity. Neurological symptoms, including anosmia, headache, and loss of consciousness, correlated with COVID-19 severity. Severe cases exhibited a heightened likelihood of central nervous system symptoms ( $p < 0.001$ ) but a reduced chance of peripheral nervous system symptoms ( $p < 0.001$ ).

**Discussion:** In summary, age, sex, comorbidities, and various symptoms demonstrated significant relationships with COVID-19 severity, impacting both nervous system categories. The findings indicate that COVID-19 leads to diverse clinical presentations, ranging from mild to moderate, and contributes to numerous deaths.

**Keywords:** common manifestation, COVID-19, neurological manifestation, SARS-COV 2, severity degree

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) telah menyebar luas dan menimbulkan tingkat kematian yang signifikan di Indonesia. Gejala penyakit ini melibatkan berbagai manifestasi, termasuk gejala neurologis.

**Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk mengkaji karakteristik klinis pasien COVID-19, terutama gejala umum dan neurologis, di Rumah Sakit Darurat COVID-19 (RSDC) Wisma Atlet Kemayoran Indonesia.

**Metode:** Metode penelitian ini adalah deskriptif observasional dengan desain potong lintang. Data dikumpulkan dari Juni 2021 hingga Februari 2022, dan melibatkan variabel seperti usia pasien, jenis kelamin, riwayat penyakit penyerta, derajat keparahan COVID-19, serta gejala umum dan neurologis.

**Hasil:** Dari 599 pasien, mayoritas berusia di bawah 50 tahun (63,8%) dan sebagian besar adalah wanita (53,1%). Sekitar 34,8% pasien memiliki riwayat hipertensi. Mayoritas mengalami gejala ringan (71,1%). Batuk merupakan gejala umum terbanyak (38,7%), dan anosmia menjadi gejala neurologis paling sering diderita (33,2%). Analisis *Chi-Square* menunjukkan keterkaitan yang signifikan antara gejala dan derajat keparahan COVID-19, termasuk usia, jenis kelamin, kehamilan, komorbiditas, serta gejala-gejala lainnya. Beberapa gejala seperti batuk, pilek, sesak nafas, demam, dan hilang nafsu makan berhubungan dengan derajat keparahan penyakit. Gejala neurologis seperti anosmia, sakit kepala, dan penurunan kesadaran juga memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan COVID-19. Ditemukan bahwa pasien dengan COVID-19 berat cenderung mengalami gejala sistem saraf pusat lebih sering, sementara gejala sistem saraf tepi cenderung lebih jarang terjadi.

**Diskusi:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa COVID-19 memiliki variasi presentasi klinis yang luas dan dapat mempengaruhi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem saraf. Penelitian ini memberikan kontribusi dalam memahami dampak kesehatan yang lebih luas dari penyakit ini.

**Kata Kunci:** manifestasi umum, COVID-19, manifestasi neurologis, SARS-COV-2, derajat keparahan

## 1. Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah pandemi global yang dihasilkan dari infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-COV-2). Penularan virus ini dimulai di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, pada Desember 2019. *World Health Organization* (WHO) menetapkan status darurat kesehatan global untuk COVID-19 pada 30 Januari 2020, dan selanjutnya dinyatakan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.<sup>[1]</sup> Data terakhir per 20 Mei 2022 di Indonesia mengindikasikan kasus terkonfirmasi lebih dari 6.052.100 kasus dengan lebih dari 156.513 kasus kematian.<sup>[2]</sup> Respons terhadap penyebaran penyakit ini melahirkkan peresmian dari Rumah Sakit Darurat COVID-19 (RSDC) Wisma Atlet Kemayoran Indonesia pada 23 Maret 2020, atas inisiatif Presiden Indonesia, Joko Widodo.<sup>[3]</sup> Hingga tanggal 20 Mei 2022, fasilitas ini telah menangani 130.336 pasien dengan 991 kasus kematian dan 124.149 pasien yang pulih. Lonjakan kasus COVID-19 di Indonesia mencapai puncaknya dari Juni 2021 hingga Maret 2022, yang secara signifikan berpengaruh pada RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia.<sup>[4]</sup>

Gejala pada pasien COVID-19 utamanya muncul pada sistem pernapasan manusia, tetapi berbagai manifestasi neurologis juga telah terdokumentasi pada pasien COVID-19. Manifestasi neurologis secara umum dapat dibagi menjadi tiga kategori, yaitu: (1) gangguan sistem saraf pusat (SSP) yang meliputi pusing, sakit kepala, penyakit serebrovaskular, ataksia, dan kejang; (2) gangguan sistem saraf tepi (SST) yang terdiri atas gangguan penciuman, gangguan pengecap, dan gangguan kesadaran; dan (3) cedera muskuloskeletal.<sup>[5]</sup> Sebuah studi tinjauan pustaka tentang manifestasi neurologis pada COVID-19 dari berbagai negara menunjukkan bahwa gejala neurologis yang paling umum meliputi anosmia, gangguan pengecap, sakit kepala, pusing, mialgia, serta gangguan kesadaran.<sup>[6]</sup> Namun, di Indonesia, studi mengenai temuan neurologis pada pasien COVID-19 masih sangat terbatas. Hal ini menjadi dasar penelitian ini, yaitu untuk menilai karakteristik klinis pasien, termasuk gejala umum dan gejala neurologis pada pasien COVID-19 di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia.

## 2. Tujuan

Tujuan studi ini adalah mengetahui karakteristik klinis pasien yaitu komorbiditas, gejala umum, dan gejala neurologis pada pasien COVID-19 di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia, serta hubungannya masing-masing terhadap derajat keparahan COVID-19 dan manifestasi neurologis.

## 3. Metode

Penelitian ini menerapkan metode studi observasional deskriptif dengan desain studi potong lintang. Sampel studi melibatkan 599 pasien COVID-19 dengan manifestasi neurologis yang menjalani perawatan di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia mulai dari Juni 2021 hingga Maret 2022. Pasien tersebut dipilih secara manual berdasarkan riwayat konsultasi pasien mengenai gejala neurologis yang mereka alami.

Data usia pasien dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu < 50 tahun dan  $\geq$  50 tahun. Jenis kelamin pasien dibagi menjadi pria dan wanita. Komorbiditas yang terjadi pada pasien juga diidentifikasi. Derajat keparahan COVID-19 diklasifikasikan sebagai derajat keparahan ringan dan sedang, serta derajat keparahan berat. Derajat keparahan ringan dan sedang ditandai dengan saturasi oksigen > 95% dan mengalami gejala demam, batuk, sesak, dan napas cepat tetapi tidak ada tanda pneumonia berat. Sedangkan derajat keparahan berat ditandai dengan gejala demam, batuk, sesak, napas cepat, dan ditambahkan salah satu dari gejala berikut: frekuensi napas > 30 kali per menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen < 93%.<sup>[7]</sup>

Manifestasi gejala yang dilaporkan oleh pasien, baik gejala umum maupun gejala neurologis, juga dicatat. Gejala neurologis lebih lanjut dikategorikan menjadi gejala sistem saraf pusat (SSP)

dan gejala sistem saraf tepi (SST). Gejala SSP terdiri atas sakit kepala, hilang kesadaran, pusing yang berputar, paresthesia, paresis, kejang, gangguan kognitif, gangguan penglihatan, dan pasien dengan stroke. Sedangkan yang termasuk ke dalam gejala SST adalah anosmia, hiposmia, ageusia, hipogeusia, dan pasien dengan Bell's Palsy.<sup>[5]</sup>

Data pasien dianalisis menggunakan *software* IBM SPSS Statistics 24. Karakteristik demografis dan klinis pasien ditabulasikan secara deskriptif, mencakup aspek demografi, komorbiditas, derajat keparahan, gejala umum, dan manifestasi neurologis pasien. Pada analisis mengenai manifestasi neurologis, pasien dengan gangguan SSP riwayat penyakit saraf dengan gejala sisa (*sequelae*) seperti pasien dengan riwayat stroke, aneurisme otak, demensia Alzheimer, penyakit Parkinson, neuropati, sindrom Guillain-Barre, dan epilepsi dalam pengobatan dikecualikan dengan tujuan untuk mencegah bias, karena pasien dengan riwayat tersebut mungkin telah memiliki gejala neurologis bahkan sebelum terinfeksi COVID-19. Kemudian, variabel-variabel tersebut dianalisis menggunakan uji *Chi-Square* dengan interval kepercayaan (IK) sebesar 95% dan signifikansi secara statistik ditetapkan pada ambang batas 0,05.

Studi ini telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor 034/KERSDCWA/2021 dari Komite Etik RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia dan nomor 03/22.04/01723 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka.

## 4. Hasil

Sebanyak 599 pasien COVID-19 yang dirawat di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia menjadi subjek penelitian ini. Mayoritas pasien (63,8%) berusia < 50 tahun dan lebih dari separuh pasien (53,1%) adalah wanita. Hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum terjadi pada pasien, tercatat pada 22,5% dari total pasien. Selanjutnya, komorbiditas lainnya yang paling sering tercatat adalah diabetes melitus (14,5%), stroke (4,5%), gagal jantung kongestif (3,7%), dan sindrom koroner akut (2,2%). Selain itu, terdapat sebanyak 7,7% pasien hamil yang terinfeksi COVID-19. Adapun komorbiditas lain yang terdapat dalam studi ini memiliki proporsi  $\leq$  1,5%, yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Di antara pasien COVID-19 di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia, mayoritas pasien mengalami derajat keparahan yang tergolong ringan dan sedang (84,5%) dengan jumlah sebanyak 506 pasien, dan pasien dengan derajat keparahan berat berjumlah lebih sedikit, yaitu sekitar 93 pasien (15,5%).

Penelitian ini menemukan bahwa dari total 599 pasien, terdapat 779 manifestasi gejala umum pada pasien COVID-19. Gejala yang paling sering tercatat adalah batuk, ditemukan pada 49,2% pasien. Selain itu, dilaporkan ada 730 manifestasi neurologis pada pasien COVID-19. Manifestasi neurologis yang sering diobservasi pada pasien adalah anosmia (42,2%), yang tercatat pada 239 pasien. Proporsi manifestasi neurologis lainnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Hubungan antara komorbiditas pasien dan derajat keparahan pasien dianalisis menggunakan uji *Chi-Square*. Derajat keparahan dikategorikan sebagai berikut: (1) gabungan derajat keparahan ringan dan sedang, serta (2) derajat keparahan berat. Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat keparahan dengan beberapa faktor seperti usia, jenis kelamin, kehamilan, riwayat hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung kongestif, dan asma (Tabel 1).

Pasien yang berusia 50 tahun ke atas memiliki risiko 4,28 kali lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 dengan derajat keparahan berat dibandingkan pasien yang berusia di bawah 50 tahun. Selain itu, wanita juga memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami COVID-19 dengan derajat keparahan berat. Pasien dengan komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung kongestif, dan asma memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami derajat keparahan berat dibandingkan pasien tanpa komorbiditas tersebut. Namun, ditemukan bahwa

pasien yang sedang hamil memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami COVID-19 dengan derajat keparahan berat (Tabel 1).

Studi ini juga menyelidiki relasi antara manifestasi neurologis dan derajat keparahan pasien. Hasil temuan mengungkapkan adanya hubungan signifikan antara beberapa manifestasi neurologis dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Dari keseluruhan manifestasi neurologis, gejala berupa anosmia, sakit kepala, penurunan kesadaran, ageusia, pusing yang berputar, paresis, dan kejang secara signifikan memiliki asosiasi dengan derajat keparahan COVID-19. Pasien yang mengalami anosmia, sakit kepala, ageusia, dan pusing yang berputar lebih berkemungkinan mengalami COVID-19 ringan (Tabel 2). Sebaliknya, pasien yang mengalami penurunan kesadaran memiliki risiko tertinggi untuk mengalami derajat keparahan COVID-19 yang berat, dengan rasio Odds (RO) sebesar 113,28. Selain itu, pasien dengan manifestasi neurologis berupa paresis dan kejang juga ditemukan berisiko untuk mengalami derajat keparahan berat dibandingkan pasien yang tidak mengalami kedua gejala tersebut (Tabel 2).

Manifestasi neurologis pasien kemudian dikelompokkan menjadi gejala SSP dan gejala SST. Hasil analisis menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 dengan derajat keparahan berat memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami gejala SSP dibandingkan dengan pasien dengan gejala ringan dan sedang.

Sebaliknya, pasien dengan derajat COVID-19 berat kemungkinan lebih rendah untuk mengalami gejala SST dibandingkan dengan pasien gejala ringan dan sedang (Tabel 3).

Analisis Chi-Square antara gejala SSP dan gejala SST dengan komorbiditas pasien mengindikasikan bahwa gejala SSP memiliki hubungan yang signifikan dengan usia, kehamilan, serta riwayat hipertensi (Tabel 4). Di sisi lain, gejala SST menunjukkan hubungan dengan lebih banyak variabel dibandingkan gejala SSP, termasuk usia, kehamilan, riwayat hipertensi, diabetes melitus, dan gagal jantung kongestif (Tabel 5).

Pasien berusia  $\geq 50$  tahun kemungkinan 2,96 kali lebih besar untuk mengalami gejala SSP (Tabel 4), sementara pasien berusia  $< 50$  tahun berisiko lebih tinggi mengalami gejala neurologis SST (Tabel 5). Pasien dengan riwayat hipertensi juga kemungkinannya untuk terkena gejala SSP sebanyak 2,18 kali lebih besar dibanding pasien tanpa riwayat hipertensi (Tabel 4). Tetapi pasien dengan riwayat hipertensi, diabetes melitus, dan gagal jantung kongestif memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk mengalami gejala SST (Tabel 5). Sementara itu, pasien yang sedang hamil memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk mengalami gejala SSP dibandingkan pasien yang tidak hamil (Tabel 4) dan kemungkinannya lebih besar untuk mengalami gejala SST (Tabel 5). Dapat dilihat bahwa kemungkinan pasien mengalami gejala SST dan gejala SSP saling berkebalikan satu sama lain.

Tabel 1. Hasil Uji *Chi-Square* Hubungan Komorbiditas Pasien terhadap Derajat Keparahan COVID-19 (n=599)

Variabel	Proporsi Total n (%)	Ringan dan Sedang		Berat n (%)	RO (IK 95%)	P*
		n (%)				
Usia						
$\geq 50$ tahun	217 (36,2%)	156 (71,9%)	61 (28,1%)	4,28 (2,68 – 6,83)	< 0,001*	
Jenis Kelamin						
Wanita	318 (53,1%)	285 (89,6%)	33 (10,4%)	0,43 (0,27 – 0,68)	< 0,001*	
Kehamilan						
Ya	46 (7,7%)	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0,11 (0,02 – 0,82)	0,017*	
Komorbiditas						
Hipertensi	135 (22,5%)	101 (74,8%)	34 (25,2%)	2,31 (1,44 – 3,72)	0,001*	
Diabetes melitus	87 (14,5%)	55 (63,2%)	32 (36,8%)	4,30 (2,58 – 7,17)	< 0,001*	
Stroke	27 (4,5%)	22 (81,5%)	5 (18,5%)	1,25 (0,46 – 3,39)	0,6	
Sindrom koroner akut	13 (2,2%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	1,65 (0,45 – 6,13)	0,4	
Gagal jantung kongestif	22 (3,7%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)	4,06 (1,69 – 9,8)	0,003*	
Asma	9 (1,5%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	4,50 (1,19 – 17,1)	0,037*	
Tuberkulosis	9 (1,5%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	1,57 (0,32 – 7,66)	0,6	
Obesitas	8 (1,3%)	6 (75%)	2 (25%)	1,83 (0,36 – 9,22)	0,4	
Epilepsi	7 (1,2%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	2,20 (0,42 – 11,52)	0,3	
LES	5 (0,8%)	5 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Penyakit katup jantung	4 (0,7%)	3 (75%)	1 (25%)	1,82 (0,19 – 17,17)	0,5	
Gagal ginjal akut	2 (0,3%)	1 (50%)	1 (50%)	5,49 (0,34 – 88,54)	0,3	
Anemia	3 (0,5%)	3 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Gangguan kecemasan	4 (0,7%)	3 (75%)	1 (25%)	1,82 (0,19 – 17,17)	0,5	
Penyakit Parkinson	3 (0,5%)	0 (0%)	3 (100%)	-	0,0	
Aritmia	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Bell's Palsy	2 (0,3%)	2 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Hepatitis	2 (0,3%)	2 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
HIV	3 (0,5%)	3 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Sindrom nefrotik	3 (0,5%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2,74 (0,25 – 30,52)	0,4	
Efusi pleura	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Aneurisme otak	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Demensia Alzheimer	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Sindrom Guillain Barre	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Hipertiroidisme	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Katarak	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Nefrolitiasis	2 (0,3%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	
Myastenia gravis	1 (0,2%)	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0	

\*Uji *Chi-Square*; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan; p: nilai probabilitas; LES: lupus eritematosus sistemik; HIV: *human immunodeficiency virus*

Tabel 2. Hasil Uji *Chi-Square* Hubungan Gejala Umum dan Neurologis Pasien terhadap Derajat Keparahan COVID-19

Variabel	Proporsi Total n (%)	Ringan dan Sedang		Berat n (%)	RO (IK 95%)	P*
		n (%)				
<b>Gejala Umum (n=599)</b>						
Batuk	295 (49,2%)	273 (92,5%)	22 (7,5%)		0,26 (0,16 – 0,44)	< 0,001*
Pilek	106 (17,7%)	105 (99,1%)	1 (0,9%)		0,04 (0,01 – 0,30)	< 0,001*
Nyeri perut	14 (2,3%)	13 (92,9%)	1 (7,1%)		0,41 (0,05 – 3,19)	0,7
Nyeri dada	8 (1,3%)	8 (100%)	0 (0%)		-	0,6
Kelelahan	41 (6,8%)	32 (78%)	9 (22%)		1,59 (0,73 – 3,45)	0,3
Sesak napas	90 (15%)	57 (63,3%)	33 (36,7%)		4,33 (2,61 – 7,19)	< 0,001*
Demam	49 (8,2%)	47 (95,9%)	2 (4,1%)		0,22 (0,05 – 0,90)	0,035*
Mual	63 (10,5%)	59 (93,7%)	4 (6,3%)		0,34 (0,12 – 0,96)	0,1
Muntah	19 (3,2%)	18 (94,7%)	1 (5,3%)		0,30 (0,04 – 2,24)	0,3
Hilang nafsu makan	5 (0,8%)	2 (40%)	3 (60%)		8,40 (1,38 – 50,98)	0,029*
Sakit tenggorokan	50 (8,3%)	50 (100%)	0 (0%)		-	0,0
Diare	19 (3,2%)	17 (89,5%)	2 (10,5%)		0,63 (0,14 – 2,78)	0,8
Flu	6 (1%)	6 (100%)	0 (0%)		-	0,6
Nyeri ketika urinasi	2 (0,3%)	1 (50%)	1 (50%)		5,49 (0,34 – 88,54)	0,3
Desaturasi	10 (1,7%)	9 (90%)	1 (10%)		0,60 (0,08 – 4,80)	1,0
Konstipasi	2 (0,3%)	1 (50%)	1 (50%)		5,49 (0,34 – 88,54)	0,3
<b>Gejala Neurologis (n=567)</b>						
Anosmia	239 (42,2%)	230 (96,2%)	9 (3,8%)		0,13 (0,06 – 0,26)	< 0,001*
Sakit kepala	146 (25,7%)	142 (97,3%)	4 (2,7%)		0,11 (0,04 – 0,33)	< 0,001*
Penurunan kesadaran	70 (12,3%)	10 (14,3%)	60 (85,7%)		113,28 (51,88 – 247,37)	< 0,001*
Ageusia	71 (12,5%)	69 (97,2%)	2 (2,8%)		0,14 (0,04 – 0,60)	0,004*
Pusing yang berputar	75 (13,2%)	73 (97,3%)	2 (2,7%)		0,14 (0,03 – 0,56)	0,002*
Nyeri muskuloskeletal	54 (9,5%)	54 (100%)	0 (0%)		-	0,0
Hiposmia	19 (3,4%)	18 (94,7%)	1 (3,5%)		0,31 (0,04 – 2,33)	0,3
Parestesia	15 (2,6%)	14 (93,3%)	1 (6,7%)		0,40 (0,05 – 3,10)	0,7
Hipogeusia	7 (1,2%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)		0,94 (0,11 – 7,95)	1,0
Kejang	9 (1,6%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)		4,71 (1,24 – 17,92)	0,033*
Paresis	15 (2,6%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)		5,32 (1,88 – 15,08)	0,003*
Gangguan kognitif	4 (0,7%)	3 (75%)	1 (25%)		1,90 (0,20 – 18,49)	0,5
Gangguan penglihatan	2 (0,4%)	2 (100%)	0 (0%)		-	1,0
Afasia	4 (0,7%)	3 (75%)	1 (25%)		1,90 (0,20 – 18,49)	0,5

\*Uji *Chi-Square*; RO: rasio *Odds*; IK: interval kepercayaan; p: nilai probabilitas

Tabel 3. Hasil Uji *Chi-Square* Hubungan Derajat Keparahan terhadap Manifestasi Neurologis (SSP dan SST) (n=567)

Variabel	Ya		Tidak		RO (IK 95%)	P*
	n (%)		n (%)			
<b>Derajat keparahan - SSP</b>						
Ringan dan sedang	248 (51,5%)	234 (48,5%)			5,74 (3,04 - 10,84)	< 0,001*
Berat	73 (85,9%)	12 (14,1%)				
<b>Derajat keparahan - SST</b>						
Ringan dan sedang	259 (53,7%)	223 (46,9%)			0,12 (0,06 – 0,23)	< 0,001*
Berat	10 (11,8%)	75 (88,2%)				

\*Uji *Chi-Square*; RO: rasio *Odds*; IK: interval kepercayaan; p: nilai probabilitas; SSP: sistem saraf pusat; SST: sistem saraf tepi

Tabel 4. Hasil Uji *Chi-Square* Hubungan Komorbiditas Pasien COVID-19 terhadap Manifestasi Neurologis (SSP) (n=567)

Variabel	Ya		Tidak		RO (IK 95%)	P*
	n (%)		n (%)			
<b>Usia</b>						
≥ 50 tahun	142 (73,2%)	52 (26,8%)			2,96 (2,03 – 4,32)	< 0,001*
<b>Jenis Kelamin</b>						
Wanita	176 (57,7%)	129 (42,3%)			1,10 (0,79 – 1,54)	0,6
<b>Kehamilan</b>						
Ya	18 (39,1%)	28 (60,9%)			0,46 (0,25 – 0,86)	0,019*
<b>Komorbiditas</b>						
Hipertensi	81 (71,1%)	33 (28,9%)			2,18 (1,40 – 3,40)	0,001*
Diabetes melitus	50 (66,7%)	25 (33,3%)			1,63 (0,98 – 2,72)	0,8
Sindrom koroner akut	5 (41,7%)	7 (58,3%)			0,54 (0,17 – 1,72)	0,4
Gagal jantung kongestif	14 (73,7%)	5 (26,3%)			2,20 (0,78 – 6,19)	0,2
Asma	5 (55,6%)	4 (44,4%)			0,96 (0,25 – 3,60)	1,0
Tuberkulosis	6 (66,7%)	3 (33,3%)			1,54 (0,38 – 6,23)	0,7
Obesitas	4 (50%)	4 (50%)			0,76 (0,19 – 3,08)	0,7
Epilepsi	3 (42,9%)	4 (57,1%)			0,57 (0,13 – 2,57)	0,5
LES	4 (80%)	1 (20%)			3,09 (0,343 – 27,84)	0,4
Penyakit katup jantung	3 (100%)	0 (0%)			-	0,3
Gagal ginjal akut	1 (50%)	1 (50%)			0,77 (0,05 – 12,30)	1,0
Anemia	1 (33,3%)	2 (66,7%)			0,38 (0,03 – 4,23)	0,6



Tabel 4. (lanjutan)

Variabel	Ya	Tidak	RO (IK 95%)	p*
	n (%)	n (%)		
Komorbiditas				
Gangguan kecemasan	4 (100%)	0 (0%)	-	0,1
Aritmia	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0
Bell's Palsy	1 (50%)	1 (50%)	0,77 (0,05 – 12,30)	1,0
Hepatitis	1 (50%)	1 (50%)	0,77 (0,05 – 12,30)	1,0
HIV	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,38 (0,03 – 4,23)	0,6
Sindrom nefrotik	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,38 (0,03 – 4,23)	0,6
Efusi pleura	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0
Sindrom Guillain Barre	1 (100%)	0 (0%)	-	1,0
Hipertiroidisme	0 (0%)	1 (100%)	-	0,4
Katarak	0 (0%)	1 (100%)	-	0,4
Nefrolitiasis	2 (100%)	0 (0%)	-	0,5
Myastenia gravis	0 (0%)	1 (100%)	-	0,4

\*Uji *Chi-Square*; RO: rasio *Odds*; IK: interval kepercayaan; p: nilai probabilitas; LES: lupus eritematosus sistemik; HIV: *human immunodeficiency virus*

Tabel 5. Hasil Uji *Chi-Square* Hubungan Komorbiditas Pasien COVID-19 terhadap Manifestasi Neurologis (SST) (n=567)

Variabel	Ya	Tidak	RO (IK 95%)	p*
	n (%)	n (%)		
Usia				
≥ 50 tahun	55 (28,4%)	139 (71,6%)	0,29 (0,20 – 0,43)	< 0,001*
Jenis Kelamin				
Wanita	155 (50,8%)	150 (49,2%)	1,34 (0,96 – 1,87)	0,1
Kehamilan				
Ya	33 (71,7%)	13 (28,3%)	3,07 (1,58 – 6,0)	0,001*
Komorbiditas				
Hipertensi	36 (31,6%)	78 (68,4%)	0,44 (0,28 – 0,67)	< 0,001*
Diabetes melitus	23 (30,7%)	52 (69,3%)	0,44 (0,26 – 0,75)	0,003*
Sindrom koroner akut	6 (50%)	6 (50%)	1,11 (0,35 – 3,49)	1,0
Gagal jantung kongestif	4 (21,1%)	15 (78,9%)	0,29 (0,09 – 0,87)	0,035*
Asma	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,55 (0,14 – 2,22)	0,5
Tuberkulosis	4 (44,4%)	5 (55,6%)	0,89 (0,24 – 3,33)	1,0
Obesitas	4 (50%)	4 (50%)	1,11 (0,28 – 4,48)	1,0
Epilepsi	0 (0%)	7 (100%)	-	0,0
LES	2 (40%)	3 (60%)	0,74 (0,12 – 4,44)	1,0
Penyakit katup jantung	0 (0%)	3 (100%)	-	0,3
Gagal ginjal akut	0 (0%)	2 (100%)	-	0,5
Anemia	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,55 (0,05 – 6,13)	1,0
Gangguan kecemasan	1 (25%)	3 (75%)	0,37 (0,04 – 3,55)	0,6
Aritmia	0 (0%)	1 (100%)	-	1,0
Bell's Palsy	2 (100%)	0 (0%)	-	0,2
Hepatitis	2 (100%)	0 (0%)	-	0,2
HIV	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2,23 (0,20 – 24,68)	0,6
Sindrom nefrotik	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,55 (0,05 – 6,13)	1,0
Efusi pleura	0 (0%)	1 (100%)	-	1,0
Sindrom Guillain Barre	0 (0%)	1 (100%)	-	1,0
Hipertiroidisme	1 (100%)	0 (0%)	-	0,5
Katarak	0 (0%)	1 (100%)	-	1,0
Nefrolitiasis	0 (0%)	2 (100%)	-	0,5
Myastenia gravis	0 (0%)	1 (100%)	-	1,0

\*Uji *Chi-Square*; RO: rasio *Odds*; IK: interval kepercayaan; p: nilai probabilitas; LES: lupus eritematosus sistemik; HIV: *human immunodeficiency virus*

## 5. Pembahasan

Berbagai gejala telah dilaporkan muncul pada pasien COVID-19 di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia, baik gejala umum maupun gejala neurologis. Temuan studi ini mengindikasikan bahwa 63,8% dari pasien berusia < 50 tahun mengalami gejala neurologis. Temuan ini tidak sejalan dengan temuan Brianne N. S. dkk. yang melaporkan persentase manifestasi neurologis dan komplikasi berat yang lebih tinggi pada kelompok usia di atas 50 tahun.<sup>[8]</sup> Perbedaan hasil studi ini dapat disebabkan karena studi ini memiliki lebih banyak pasien yang berusia < 50 tahun, dengan gejala neurologis yang paling banyak dialami adalah anosmia. Anosmia dikaitkan dengan penurunan usia pasien.<sup>[8]</sup> Semakin muda usia pasien, semakin lebih besar

kemungkinannya untuk terkena anosmia. Selain itu, sebuah studi di Singapura dengan rata-rata usia pasien sebesar 61,9 tahun, juga menunjukkan manifestasi neurologis lebih banyak muncul pada pasien dengan usia yang lebih lanjut.<sup>[9]</sup> Analisis gejala neurologis berdasarkan rentang usia membantu dalam penilaian frekuensi komplikasi spesifik berdasarkan kelompok usia pasien.<sup>[8]</sup> Studi lain yang dilakukan di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional juga mencatat bahwa gejala neurologis lebih umum pada pasien berusia 66 tahun ke atas.<sup>[2]</sup>

Terkait distribusi berdasarkan jenis kelamin, studi ini mengungkapkan dari 599 pasien, kebanyakan pasien adalah wanita, dengan persentase 53,1%, dibanding pria (46,9%). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian di Wuhan, Cina, dimana ditemukan lebih banyak pasien wanita dibandingkan

pasien pria (59,3% vs. 40,7%).<sup>[10]</sup> Namun, terdapat perbedaan hasil pada studi tinjauan sistematis yang melibatkan 151 penelitian, yang menunjukkan proporsi pasien laki-laki dengan manifestasi neurologis COVID-19 lebih besar (52,3%).<sup>[11]</sup> Demikian pula, sebuah penelitian di Aceh menemukan bahwa prevalensi pasien laki-laki lebih tinggi (53%) dibandingkan pasien perempuan (47%).<sup>[12]</sup>

Di antara pasien COVID-19 yang dirawat di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia, ditemukan bahwa hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum terjadi dengan persentase sebesar 34,8%, diikuti oleh diabetes melitus dengan persentase 22,7%. Temuan ini konsisten dengan tinjauan sistematis dan meta analisis oleh Jing Yang dkk.,<sup>[13]</sup> yang mengidentifikasi hipertensi dan diabetes melitus sebagai komorbiditas yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19, diikuti oleh penyakit kardiovaskular dan penyakit pernapasan. Hasil yang serupa juga ditemukan di Wuhan, Cina, yang memfokuskan pada manifestasi neurologis pada pasien COVID-19. Studi tersebut melaporkan bahwa komorbiditas terbanyak pada pasien COVID-19 adalah hipertensi (23,8%), diabetes mellitus (14%), penyakit kardiovaskuler (7%), dan kanker (6,1%).<sup>[10]</sup>

Studi lain juga mendukung hubungan antara hipertensi dan luaran pada pasien COVID-19. Guan dkk. menganalisis data dari 1.099 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dan menemukan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko infeksi yang paling umum, yang mempengaruhi 15% pasien.<sup>[14]</sup> Di antara pasien dengan derajat keparahan berat, hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum, terdapat pada 23,7% pasien, dan sebesar 35,8% pasien yang masuk ke unit perawatan intensif, memerlukan ventilasi mekanis, atau meninggal juga memiliki hipertensi. Demikian pula, Zhang et. al. mempelajari 140 pasien COVID-19 dan melaporkan bahwa 30% dari keseluruhan pasien memiliki hipertensi, serta 37,9% dari pasien dengan gejala berat memiliki hipertensi.<sup>[15]</sup> Selain itu, Roncon et. al. menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes memiliki risiko tiga kali lebih besar untuk masuk ke unit perawatan intensif (RO=2,79; 95% IK=1,85 – 4,22) dan meninggal (RO=3,21; 95% IK=1,82 – 5,64).<sup>[16]</sup>

Temuan yang konsisten ini menggaris bawahi pentingnya hipertensi dan diabetes melitus sebagai komorbiditas penting yang berasosiasi dengan COVID-19 dan luaran buruk dari COVID-19. Beberapa penyakit seperti hipertensi, diabetes, penyakit pernapasan, dan penyakit kardiovaskuler diketahui memiliki hubungan dengan kerentanan atas pathogenesis COVID-19. Penyakit kronis memiliki beberapa karakteristik standar yang mirip dengan penyakit infeksi, seperti keadaan proinflamasi dan melemahnya respon imun bawaan. Sebagai contoh, diabetes disebabkan akibat akumulasi sel imun bawaan yang teraktivasi dalam jaringan yang berujung pada pelepasan mediator inflamasi, khususnya interleukin-1 beta (IL-1B) dan tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) yang dapat meningkatkan resistensi insulin sistemik dan kerusakan sel.<sup>[13]</sup>

Studi ini menemukan bahwa mayoritas pasien COVID-19 memiliki derajat keparahan yang ringan dan sedang (84,5%). Sedangkan 15,5% pasien memiliki derajat keparahan berat. Studi ini sejalan dengan studi di Rumah Sakit Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Indonesia. Hasil studi ini melaporkan bahwa sebagian besar pasien memiliki derajat keparahan ringan dan sedang (73,6%), sementara 15,7% pasien memiliki derajat keparahan berat, dan 10,7% pasien kritis.<sup>[17]</sup>

Dari studi ini ditemukan ada 778 gejala umum dari 599 pasien yang dirawat di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia.. Hasil studi mengindikasikan bahwa gejala yang paling umum dilaporkan pada pasien COVID-19 adalah batuk, yang dialami oleh 38,7% pasien. Gejala umum terbanyak selanjutnya adalah pilek, yang tercatat pada 12,6%, diikuti oleh sesak nafas (11,7%), mual (7,8%), demam (6,7%), sakit tenggorokan (6,4%), dan kelelahan (4,9%). Temuan ini sejalan dengan hasil studi Yousef et. al. yang melakukan tinjauan pustaka dari berbagai studi di China, Australia, Amerika Serikat, dan Singapura, yang menyatakan

bahwa gejala umum yang dilaporkan oleh pasien kebanyakan adalah demam (81,2%), batuk (58,5%), kelelahan (38,5%), dispnea (26,1%), dan produksi sputum (25,8%).<sup>[18]</sup>

Pada studi yang dilakukan oleh Mequita et. al., sebanyak enam gejala ditemukan memiliki prevalensi  $\geq 25\%$ .<sup>[11]</sup> Gejala tersebut meliputi demam (58,6%), batuk (54,5%), dispnea (30,8%), malais (29,8%), kelelahan (28,2%), dan sekresi sputum (25,3%). Gejala lain yang dilaporkan termasuk gejala neurologis (20,8%), manifestasi dermatologis (20,5%), anoreksia (20,3%), mialgia (16,9%), bersin-bersin (14,7%), sakit tenggorokan (14,4%), rinitis (14,3%), menggigil (13,5%), sakit kepala (12,2%), nyeri dada (11,5%), dan diare (9,6%). Dalam satu penelitian, dilaporkan manifestasi dermatologis dan hemoptisis (1,65%) merupakan gejala yang paling jarang dilaporkan. Dalam penelitian lain yang melibatkan lebih dari 100 orang pasien, ditemukan tiga gejala yang paling sering dilaporkan adalah demam (57,9%), batuk (54,2%), dan dispnea (30,6%).<sup>[11]</sup>

Manifestasi neurologis telah banyak dilaporkan pada pasien COVID-19 di seluruh dunia, yang menjangkit SSP, SST, dan penyakit muskuloskeletal.<sup>[12]</sup> Studi ini melaporkan ada sebanyak 722 manifestasi neurologis, dengan anosmia sebagai gejala neurologis terbanyak, yang muncul pada 240 kasus (33,2%). Selain itu, sakit kepala dilaporkan pada 144 kasus (19,9%), penurunan kesadaran di 75 kasus (10,5%), ageusia di 71 kasus (9,8%), pusing yang berputar di 69 kasus (9,6%), dan gangguan muskuloskeletal di 48 kasus (6,6%). Jika membandingkan hasil studi ini dengan studi milik Sherry H. Y. dkk., terdapat sedikit perbedaan.<sup>[19]</sup> Studi dari Sherry H. Y. dkk. melaporkan sakit kepala sebagai gejala neurologis terbanyak, dengan persentase sebesar 37%, diikuti dengan anosmia pada 26% pasien. Selain itu, Mao dkk. menemukan dari 204 pasien, terdapat 78 pasien yang memiliki manifestasi neurologis (36,4%).<sup>[10]</sup>

Studi dari Alimohamadi Y. Dkk. melaporkan bahwa sebanyak 53 pasien (24,8%) memiliki gejala SSP, 19 pasien (8,9%) memiliki gejala SST, dan 23 pasien (10,7%) memiliki gejala musculoskeletal.<sup>[18]</sup> Di antara pasien dengan gejala SSP, gejala yang paling banyak dialami pasien adalah pusing (16,8%) dan sakit kepala (13,1%). Pada pasien dengan gejala SST, gejala yang paling banyak dilaporkan adalah anosmia (5,6%) dan ageusia (5,1%). Selain itu, ditemukan juga bahwa pasien dengan gejala SSP lebih berisiko untuk terkena COVID-19 yang berat, hal ini sesuai dengan temuan Mao dkk. yang menemukan bahwa insidensi gejala SSP lebih banyak terjadi pada pasien dengan gejala berat, dengan pasien gejala berat memiliki usia yang lebih tua dan memiliki komorbiditas.<sup>[20]</sup>

Usia berkaitan dengan manifestasi neurologis, baik di gejala SSP maupun di gejala SST. Pada studi ini, pasien di atas usia 50 tahun lebih berkemungkinan untuk terkena gejala SSP. Otak yang merupakan salah satu bagian SSP manusia dilindungi oleh sawar darah otak dan sistem endotelial, yang ternyata memiliki persebaran reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) di pembuluh darahnya. Hal tersebut dapat memfasilitasi virus SARS-CoV-2 untuk menginvasi SSP.<sup>[21]</sup> Pada pasien lanjut usia, ekspresi ACE2 di SSP dibuktikan dengan laporan gejala-gejala berupa sakit kepala, kejang, pusing yang berputar, sesuai dengan gejala SSP yang ditemukan pada studi ini.<sup>[22]</sup> Selain itu, penurunan imunitas, fungsi organ, dan komorbiditas dapat menyebabkan munculnya ekspresi ACE2 yang berlebih pada pasien di atas usia 50 tahun.<sup>[23]</sup>

Wanita yang sedang hamil juga ditemukan lebih mungkin untuk menderita gejala SST dibandingkan dengan gejala SST. Sebuah studi tinjauan pustaka menemukan bahwa pasien yang sedang hamil dengan gejala SSP berhubungan dengan admisi *Intensive Care Unit* (ICU).<sup>[24]</sup> Temuan ini tidak sejalan dengan hasil studi ini, wanita hamil yang ditemukan pada studi ini berasosiasi dengan gejala ringan dan sedang, sehingga tidak memerlukan admisi ICU.

Gejala SST dilaporkan pada seri kasus di Italia, dimana ditemukan bahwa COVID-19 dapat mempengaruhi SST pada wanita yang sedang hamil. Dari lima kasus, ditemukan dua kasus wanita hamil dengan manifestasi SST berupa Bell's Palsy.<sup>[25]</sup>

Anosmia dan ageusia juga menjadi gejala SST yang paling sering dilaporkan pada ibu hamil.<sup>[26]</sup>

## 6. Kesimpulan

Virus SARS-CoV-2 terutama memengaruhi sistem pernapasan, namun bukti yang muncul menunjukkan dampak COVID-19 pada sistem saraf. Pengamatan ini didukung oleh berbagai manifestasi neurologis yang didokumentasikan pada pasien di RSDC Wisma Atlet Kemayoran Indonesia. Manifestasi ini termasuk anosmia, sakit kepala, penurunan kesadaran, ageusia, pusing yang berputar, nyeri muskuloskeletal, gangguan rasa dan bau, hiposmia, dan gejala neurologis lainnya. Beberapa komorbiditas yang diderita pasien dapat memperparah COVID-19, seperti usia lanjut, riwayat hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung kongestif, dan asma. Manifestasi neurologis seperti anosmia, sakit kepala, penurunan kesadaran, ageusia, pusing, kejang, dan paresis juga dapat dikaitkan dengan keparahan COVID-19. Gejala SSP berkaitan dengan derajat keparahan yang berat, dan sebaliknya, gejala SST dikaitkan dengan derajat keparahan yang ringan. Studi ini diharapkan dapat berkontribusi untuk meningkatkan kesadaran dokter mengenai potensi dampak COVID-19 pada sistem saraf.

## 7. Daftar Pustaka

- [1] Vania A, Yuliani D, Sumada IK. Manifestasi Klinis Neurologis pada COVID-19. *Callosum Neurol.* 3(3):88–95. DOI:10.29342/cnj.v3i3.118.
- [2] Soetidewi L, Ritonga AM, Savitri RL, Birawa ABP, Bustami M, Nulkhasanah A. Profil Pasien Tersangka Coronavirus Disease (COVID-19) di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Prof. Dr.dr. Mahar Mardjono Jakarta. *Bul RSPON.* XIV(XIV/AGUSTUS/2020):5–8.
- [3] Ruskar D. Task shifting dalam pendistribusian obat di rumah sakit darurat penanganan COVID-19 wisma atlet Kemayoran. *J Kebijakan Kesehatan Indones.* 10(3):112–9. DOI:https://doi.org/10.22146/jkki.63834.
- [4] National Emergency Hospital Wisma Atlet Kemayoran. National Emergency Hospital Wisma Atlet Kemayoran Report. Jakarta;
- [5] Wu J, Liu Q, Wang K, Yang J, Jiang P, Li M, et al. Emergency surgery is an effective way to improve the outcome of severe spontaneous intracerebral hemorrhage patients on long-term oral antiplatelet therapy. *Neurosurg Rev.* 44(2):1205–16. DOI:10.1007/s10143-020-01319-x.
- [6] Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 41(12):3437–70. DOI:10.1007/s10072-020-04801-y.
- [7] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4. Jakarta; 79–85 p.
- [8] Sullivan BN, Fischer T. Age-Associated Neurological Complications of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 13(August). DOI:10.3389/fnagi.2021.653694.
- [9] Chua TH, Xu Z, King NKK. Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Inj.* 34(12):1549–68. DOI:10.1080/02699052.2020.1831606.
- [10] 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.* 77(6):683. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [11] da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 133(7–8):377–82. DOI:10.1007/s00508-020-01760-4.
- [12] Syahrul, Emril DR, Mutiawati E, Farida, Imran, Musadir N, et al. Neurological manifestation as an implication of covid-19 pandemic at a hospital in Aceh, Indonesia. *Bali Med J.* 10(2):623–7. DOI:10.15562/bmj.v10i2.2342.
- [13] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 94(January):91–5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- [14] Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382(18):1708–20. DOI:10.1056/nejmoa2002032.
- [15] Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 75(7):1730–41. DOI:10.1111/all.14238.
- [16] Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 127:104354. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104354.
- [17] Herlina, Puspitasari Dyah Nugroho A, Maemun S, Pertiwi I, Dala Intan Sapta Nanda A, Murtiani F, et al. Mortality in COVID-19 Patients Based on Comorbidities and Severity. *Indones J Infect Dis.* 8(1):1–11.
- [18] Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 61(3):E304–12. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
- [19] Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 4(5):e2112131. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
- [20] 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.* 77(6):683–90. DOI:10.1001/JAMANEUROL.2020.1127.
- [21] Xie Z, Hui H, Zhao Z, Yu W, Wu R, Zhu Y, et al. Nervous system manifestations related to COVID-19 and their possible mechanisms. *Brain Res Bull.* 187(June 2021):63–74. DOI:10.1016/j.brainresbull.2022.06.014.
- [22] Karuppan MKM, Devadoss D, Nair M, Chand HS, Lakshmana MK. SARS-CoV-2 Infection in the Central and Peripheral Nervous System-Associated Morbidities and Their Potential Mechanism. *Mol Neurobiol.* 58(6):2465–80. DOI:10.1007/s12035-020-02245-1.
- [23] Nia Ayuni Putri, Andani Eka Putra, Rinang Mariko. Hubungan usia, jenis kelamin dan gejala dengan kejadian COVID-19 di Sumatera Barat. *Hub Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat.* 44(2):104–11.
- [24] Magalhães JE, Sampaio-Rocha-Filho PA. Pregnancy and neurologic complications of COVID-19: A scoping review. *Acta Neurol Scand.* 146(1):6–23. DOI:10.1111/ane.13621.
- [25] Algeri P, Stagnati V, Spazzini MD, Bellan C, Montanelli A, Patelli G, et al. Considerations on COVID-19 pregnancy: a cases series during outbreak in Bergamo Province, North Italy. *J Matern Neonatal Med.* 0(0):1–4. DOI:10.1080/14767058.2020.1791817.
- [26] Lassi ZS, Ana A, Das JK, Salam RA, Padhani ZA, Irfan O, et al. A systematic review and meta-analysis of data on pregnant women with confirmed COVID-19: Clinical presentation, and pregnancy and perinatal outcomes based on COVID-19 severity. *J Glob Health.* 11:1–13. DOI:10.7189/JOGH.11.05018.