

**GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN
COVID-19 DI RS BETHESDA, YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
di Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh :

VALLENTINO ARDINE PRASETYA BISAY

41180288

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA YOGYAKARTA

2021

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vallentino Ardine Prasetya Bisay
NIM : 41180288
Program studi : Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN
PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA, YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 9 Agustus 2022

Yang menyatakan



(Vallentino Ardine Prasetya Bisay)

NIM.41180288

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

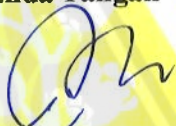
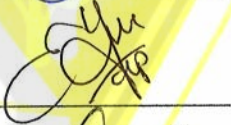

GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA, YOGYAKARTA

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

Vallentino Ardine Prasetya Bisay

41180288

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan dinyatakan DITERIMA untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada tanggal 27 April 2022

Nama Dosen	Tanda Tangan
1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes (Dosen Pembimbing I)	: 
2. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp. S (Dosen Pembimbing II)	: 
3. dr. Sugianto, Sp.S, M.Kes (Dosen Penguji)	: 

Yogyakarta, 27 April 2022 Disahkan Oleh:

Dekan,



dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D.

Wakil Dekan I bidang Akademik,



dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME

Nama / NIM : Vallentino Ardine Prasetya Bisay / 41180288
Instansi : Fakultas Kedokteran UKDW
Alamat : Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224
E-mail : vallentino.bisay@students.ukdw.ac.id
Judul Artikel : **GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR
KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19 DI RS
BETHESDA, YOGYAKARTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang telah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 27 April 2022

Yang menyatakan



(Vallentino Ardine Prasetya Bisay/4110288)

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawahini, saya:

Nama : **Vallentino Ardine Prasetya Bisay**

NIM : **41180288**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:


GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA, YOGYAKARTA

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 27 April 2022

Yang menyatakan,



Vallentino Ardine Prasetya Bisay

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan kepada Tuhan Yesus Kristus oleh karena kasih dan berkat-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan karya tulis ilmiah yang berjudul **“Gejala Neurologi sebagai Prediktor Kematian pada Pasien Covid-19 di RS Bethesda, Yogyakarta”**. Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan membantu serta mengarahkan penulis selama proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini hingga selesai. Dengan penuh rasa syukur, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph. D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam proses penulisan karya tulis ilmiah ini.
2. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S, M.Kes , selaku dosen pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu dan tenaga selama membimbing, mengarahkan dan mendukung penulis selama menyusun karya tulis ilmiah ini hingga selesai.
3. dr. Esdras Ardi Pramudita, M.Sc., Sp. S, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, saran, inovasi dan membimbing penulis dalam menyusun karya tulis ilmiah ini serta saran yang membangun selama prosesnya.
4. dr. Sugianto, Sp.S, M.Kes, selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran serta arahan yang membangun dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.

5. dr. Haryo Dimasto Kristiyanto, S.S., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu mendukung dan memotivasi serta mengontrol penulis selama mengikuti kegiatan akademik hingga selesainya penulisan karya tulis ilmiah ini.
6. Pihak RS Bethesda yang telah mendukung dalam proses pengambilan data dalam penelitian ini
7. Sumarno, Sm.Hk., Almh. Sri Sismiati Drs. Abraham Bisay, Krisnawati Wulandari, S.H., Hany Jees Ratu,S.E., Evi Dwi Astuti S.Pd., Tommy Sumaryanto, Pici Rupang selaku orang tua dan paman serta bibi dari penulis yang telah mendukung penulis dari awal terus sepanjang karir penulis kelak.
8. Christian Pandu Prasetya Bisay, M.B.A, Janet Wong Matani, Kevin Ratu, Evan Ratu, Dyah dan Evel Sumaryanto selaku saudara kandung dan sepupu dari penulis yang mendukung penuh setiap langkah dari penulis.
9. Pak Yuson, bagian KEPK RS Bethesda yang telah membantu dalam memberikan arahan dan dukungan proses administrasi yang berjalan selama persiapan penulisan karya tulis ilmiah ini.
10. Ruth Vanessa Gloria Sinaga selaku teman terdekat yang selalu memberi semangat, motivasi, dan doa kepada penulis selama menempuh pendidikan hingga menyelesaikan skripsi.
11. Putu Jeremi, Desmon Misfa, Ivan Tumbol, Natanel Rahadi, Anggitya Bayu, Alvin Widodo, Bagas Wibowo, dan Michael Aryo, selaku teman seperjuangan dan terdekat yang selalu mendukung, dan berbagi selama penulis berkuliah hingga penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

12. Nathania fadjar, Dian Chrisyani, Zipora Adelifa, Ayu Amelia Rosa, Amara Nanda, Yosep Kristiawan, Cristian Hadipitoyo selaku teman-teman terdekat penulis yang telah memberikan semangat dan membantu selama kuliah dan menyelesaikan penelitian ini.
13. Karina Gladys, Amara Nanda, Yosephine Aemelia, Thema Hartawan, Abigael Stephannie selaku teman-teman di angkatan yang telah memberikan semangat dan menemani proses selama perkuliahan .
14. Teman-teman bimbingan skripsi Aditya Pramesti, Regina Vika, Kenzi Wijaya, Primmita Ernanda, Maria Saneta, Wahyuning Angger, Stephanie Audreen, Jing-Jing, Benedikta Aurelia, Manengku Saben Nara, Verren Amoreta, Nadya Sutikno yang telah berproses bersama dan telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.
15. Kak Divia, Kak Edward, dan Kak Dewi yang telah menyemangati dan bersedia membantu penulis dalam berkuliah dan menyelesaikan karya tulis ini.
16. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana angkatan 2018 yang saling mendukung dan memberikan semangat.

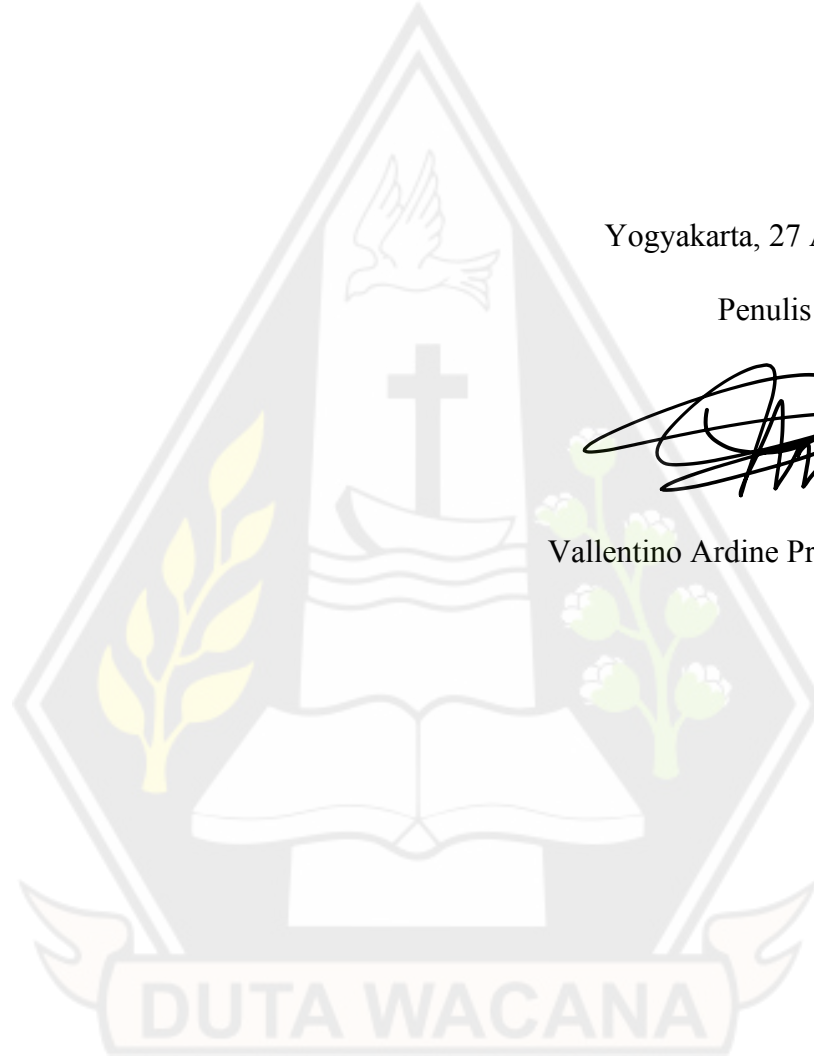
Penulis menyadari adanya kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran diperlukan untuk penulis untuk karya tulis ilmiah yang lebih baik. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat untuk pihak yang membutuhkan.

Yogyakarta, 27 April 2022

Penulis



Vallentino Ardine Prasetya Bisay



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	I
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI PLAGIARISME ...	II
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	III
KATA PENGANTAR.....	IV
DAFTAR ISI	VIII
DAFTAR TABEL	XII
DAFTAR LAMPIRAN.....	XIV
ABSTRAK.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1. 1. LATAR BELAKANG.....	1
1. 2. MASALAH PENELITIAN	5
1. 3. TUJUAN PENELITIAN	6
1. 4. MANFAAT PENELITIAN	6
1. 5. KEASLIAN PENELITIAN	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	19
2. 1. TINJAUAN PUSTAKA.....	19
2.1.1 <i>Definisi COVID-19</i>	19
2.1.2 <i>Virulensi</i>	20
2.1.3 <i>Transmisi dan Patofisiologi</i>	22
2.1.4 <i>Diagnosis dan Manifestasi Klinis</i>	29

2.1.5	<i>Manifestasi Neurologis Pada COVID-19</i>	41
2.1.5.1	Epidemiologi	41
2.1.5.2	Patofisiologi	43
2.1.5.3	Manifestasi Klinis	47
2.1.5.4	Prognosis	54
2.1.5.5	Skor Mortalitas 4C	55
2.2.	LANDASAN TEORI	58
2.3.	KERANGKA TEORI	61
2.4.	KERANGKA KONSEP	62
BAB III	METODE PENELITIAN	64
3.1.	RANCANGAN PENELITIAN	64
3.2.	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	64
3.3.	POPULASI DAN SAMPLING	64
2.1.5.6	Pengambilan Sampel	64
2.1.5.7	Kriteria Inklusi	65
2.1.5.8	Kriteria Eksklusi	65
3.4.	VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL	66
3.5.	BESARAN SAMPEL	69
3.6.	BAHAN DAN ALAT PENELITIAN	70
3.7.	PELAKSANAAN PENELITIAN	71
3.8.	ANALISIS DATA	71
3.9.	ETIKA PENELITIAN	72
3.10.	JADWAL PENELITIAN	73

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	74
4.1. HASIL PENELITIAN	74
4.1.1. Hasil Analisa Univariat.....	74
4.1.1.1. Distribusi Usia Dan Jenis Kelamin.....	80
4.1.1.2. Distribusi Komorbid.....	81
4.1.1.3. Distribusi Frekuensi Napas Dan Saturasi Oksigen.....	82
4.1.1.4. Distribusi Skor Glasglow Coma Scale	83
4.1.1.5. Distribusi <i>Blood Urea Nitrogen (BUN)</i> dan <i>C-Reactive Protein</i>	83
4.1.1.6. Distribusi 4C Mortality Rate	85
4.1.1.7. Distribusi Data Manifestasi Neurologi Pasien Terkonfirmasi Covid-19	86
4.1.2. Hasil Analisa Bivariat	88
4.1.2.1...Hubungan Manifestasi Neurologis dengan Kejadian Kematian Pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS. Bethesda Yogyakarta tahun 2020-2021.....	88
4.1.2.2... Hubungan Nyeri Kepala Terhadap Kejadian Kematian Pasien Covid-19.....	91
4.1.2.3.....Hubungan Stroke yang Disertai Perubahan Kesadaran terhadap Kejadian Kematian Pasien Covid-19.....	92
4.1.2.4.... Hubungan Perubahan kesadaran terhadap Kejadian Kematian Pasien Covid-19.....	93
4.1.2.5..... Hubungan Skor Mortalitas 4C terhadap Kejadian Kematian Pasien Covid-19.....	94

4. 1. 2. 6.....	Hubungan Manifestasi Neurologis Terhadap Skor Mortalitas 4C Pasien Terkonfirmasi Covid-19 periode tahun 2020 – 2021	95
4. 1. 2. 7.....	Karakteristik Pasien Pada Kejadian Kematian Pasien Covid-19	97
4. 2.	PEMBAHASAN.....	100
4. 2. 1.	<i>Karakteristik Subjek Penelitian</i>	100
4. 2. 2.	<i>Analisa Mortalitas Skor 4C</i>	106
4. 2. 3.	<i>Hubungan Manifestasi Neurologi dengan Kejadian Kematian Pasien Terkonfirmasi Covid-19</i>	110
4. 2. 4.	<i>Hubungan Manifestasi Neurologis Terhadap Skor Mortalitas 4C</i>	114
4. 2. 5.	<i>Analisa Hubungan Karakteristik Pasien Kejadian Kematian Pasien Covid-19</i>	115
4. 3.	KETERBATASAN PENELITIAN	119
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	120
5. 1.	KESIMPULAN	120
5. 2.	SARAN.....	121
DAFTAR PUSTAKA	122
LAMPIRAN	135

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	16
Tabel 2. Perbedaan antar pemeriksaan COVID-19.....	38
Tabel 3. Manifestasi neurologis pada pasien COVID-19	48
Tabel 4. Skor Mortalitas 4C	57
Tabel 5. Jadwal Penelitian	73
Tabel 6. Distribusi data Analisa univariat dan bivariat karakteristik pasien berdasarkan variabel 4C Mortality Risk.....	75
Tabel 7. Distribusi Data Skor Mortalitas 4C.....	77
Tabel 8. Distribusi data 4C Mortality Score	78
Tabel 9. Hasil Independent Sample Test.....	79
Tabel 10. Distribusi data Manifestasi Neurologi Pasien terkonfirmasi Covid-19	80
Tabel 11. Distribusi data Kejadian Manifestasi Neurologis	87
Tabel 12. Analisa Bivariat Hubungan Manifestasi Neurologis dengan Kejadian Kematian Pasien Covid-19.....	90
Tabel 13. Analisa Bivariat Hubungan Skor Mortalitas 4C Terhadap Kejadian Kematian Pasien Covid-19	94
Tabel 14. Analisa Bivariat Hubungan Manifestasi Neurologis Terhadap Skor Mortalitas 4C.....	96

Table 15. Distribusi data karakteristik pada pasien dengan kejadian kematian Covid-

19..... 98



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	135
Lampiran 2. Curriculum Vitae	136



GEJALA NEUROLOGI SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA, YOGYAKARTA

Vallentino Ardine Prasetya Bisay¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Esdras Ardi Pramudita³
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana
Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Korespondensi: Vallentino Ardine Prasetya Bisay, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo No. 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: SARS-CoV-2 merupakan virus penyebab penyakit COVID-19. Penyakit ini menyebabkan kasus kematian global yang tinggi selama periode 2019 hingga 2021. Invasi virus SARS-CoV-2 berdampak pada hampir sistem organ termasuk sistem saraf. Keterlibatan manifestasi neurologi dilaporkan dalam beberapa penelitian berkaitan dengan risiko kematian yang tinggi.

Tujuan: Menentukan apakah manifestasi neurologis berhubungan sebagai prediktor risiko kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Bethesda.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *nested-case control* yang menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Bethesda, Yogyakarta. Jumlah subjek sebanyak 71 pasien yang dikategorikan menjadi kelompok pasien yang meninggal dunia sebagai kasus dan pasien yang sembuh sebagai kontrol. Dari 2 kelompok tersebut dilakukan analisis bivariat menggunakan *chi-square* untuk menentukan hubungan antara manifestasi neurology dengan kejadian kematian.

Hasil: Manifestasi neurologi berisiko lebih tinggi mengalami kejadian kematian dibandingkan dengan mereka yang tidak, akan tetapi hubungan ini secara statistik tidak berhubungan (OR= 2,533; 95% CI= 0,55-11,56; $p > 0,05$). Manifestasi tersebut meliputi nyeri kepala (OR = 0,259; $p = 0,505$), perubahan kesadaran (OR= 4,4; $p = 0,207$), dan stroke disertai perubahan kesadaran (OR = 7,28; $p = 0,206$)

Kesimpulan: Manifestasi neurologis yang terjadi pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian kematian.

Kata Kunci: COVID-19 , Neurologi, Nyeri kepala, Stroke, Perubahan kesadaran, Kematian

**NEUROLOGICAL SYMPTOMS AS PREDICTORS OF MORTALITY IN COVID-19
PATIENTS At BETHESDA HOSPITAL, YOGYAKARTA**

Vallentino Ardine Prasetya Bisay¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Esdras Ardi
Pramudita³

*Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University
Bethesda Hospital Yogyakarta*

*Correspondence: Vallentino Ardine Prasetya Bisay, Faculty of Medicine Duta Wacana
Christian University, Dr. Wahidin Sudirohusodo st. No. 5-25, Yogyakarta 55224, Indonesia.*

Email: penelitianfk@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 is an virus that causes COVID-19. COVID-19 conduce high global mortality case during 2019 to 2021. Invasion of the SARS-CoV-2 virus affects almost all organ systems including the nervous system. In several studies, involvement of neurologic manifestations has been reported associated with a high risk of death.

Objects: Determine whether neurological manifestations is predictors of mortality in confirmed COVID-19 patients at Bethesda Hospital.

Methods: This study is a nested case control that used secondary data from medical records of COVID-19 patients at Bethesda Hospital, Yogyakarta. Total subjects was 71 patients who were categorized into groups of patients who died as cases and patients who recovered as controls. From the two groups, bivariate analysis was performed using chi-square to determine the relationship between neurological manifestations and the incidence of death.

Result: Neurological manifestations were at higher risk of death than those without, but this relationship was not statistically related (OR= 2,533; 95% CI= 0,55-11.56; $p > 0,05$). These manifestations included headache (OR = 0.259; $p = 0.505$), changes in consciousness (OR = 4.4; $p = 0.207$), and stroke with changes in consciousness (OR = 7.28; $p = 0.206$).

Conclusion: Neurological manifestations that occur in patients with confirmed COVID-19 are not significantly associated with the incidence of death.

Keywords: COVID-19, Neurology, Headache, Stroke, Changes in consciousness, Death

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. LATAR BELAKANG

Coronavirus adalah virus yang berkaitan dengan infeksi pada pernapasan. Proyeksi dari virus ini menunjukkan gambaran *spike protein* yang berbentuk seperti mahkota (*corona*) sehingga disebut sebagai *coronavirus* (Graepel & Denison, 2020). Coronavirus menyebabkan beberapa wabah penyakit yang meliputi Sindrom Pernapasan Akut (SARS)-CoV dan Sindrom Pernapasan Timur Tengah (MERS).

Sindrom pernapasan akut (SARS) adalah penyakit *zoonotic* atau penyakit infeksi pada hewan yang dapat ditularkan kepada manusia. Penyakit ini pertama kali muncul sebagai pneumonia atipikal yang banyak menginfeksi tenaga kesehatan di Kota Foshan City, Provinsi Guandong, China pada November 2002. Kemudian, WHO menetapkan penyakit pneumonia berat ini sebagai *Serve Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada 15 Maret 2003 setelah Hongkong mengalami wabah yang sama dan menyebar hingga 29 negara dan wilayah. endemi SARS-CoV dinyatakan berakhir pada Juli 2003 dengan total kasus 8096 kasus termasuk 774 kasus kematian (Hui & Zumla, 2019).

Pada tahun 2019, kembali ditemukan varian baru SARS-CoV yakni Novel Coronavirus yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2. SARS-CoV-2

merupakan penyebab dari penyakit *Coronavirus Disease-19* (COVID-19). Kasus COVID-19 pertama kali teridentifikasi di Kota Wuhan, China pada Desember 2019. Menurut investigasi yang dilakukan pihak otoritas China, ditemukan bahwa kasus awal COVID-19 berkaitan dengan pasar makanan di Kota Wuhan yang kemudian diperkuat dengan hasil tes positif SARS-CoV-2 terhadap sampel lingkungan pasar tersebut (World Health Organization, 2020).

Penyakit Covid-19 yang menyerang manusia tidak/dapat menunjukkan gejala dimana pasien tanpa gejala tidak akan menunjukkan perubahan atau keluhan tertentu sedangkan bagi yang menunjukkan gejala maka akan mengalami demam, batuk kering, sesak napas dengan beberapa gejala lain yang mengikuti seperti diare, anoreksia, muntah, myalgia, sakit kepala sampai pada anosmia dan dysgeusia (Lampton, 2021).

Menurut data WHO, akumulasi kasus terkonfirmasi Covid-19 secara *global* terhitung hingga 27 juli 2021 total kasus terkonfirmasi mendekati angka 194 juta dengan kasus kematian akibat COVID-19 sebesar 4 juta kasus. Pada 3 agustus 2021 jumlah akumulasi kasus terkonfirmasi COVID-19 meningkat dan mendekati angka 197 juta kasus dengan 4,2 juta kasus kematian akibat COVID-19. Pada level negara, Amerika Serikat menjadi negara dengan jumlah kasus baru mingguan terbesar yakni mencapai 543.420 per 3 Agustus 2021(World Health Organization, 2021). Wilayah Asia Tenggara mengalami peningkatan pada periode 26 juli sampai 1 agustus 2021 dibanding data laporan mingguan sebelumnya. Kasus yang dilaporkan pada wilayah Asia Tenggara mencapai

lebih dari 841.000 kasus baru (Meningkat,9%) dengan 22.000 kasus kematian yang relatif sama dengan minggu sebelumnya (World Health Organization, 2021).

Menurut analisis data COVID-19 Indonesia tahun 2021, jumlah kasus terkonfirmasi positif COVID-19 hingga 1 Agustus 2021 mencapai 3.440.396 dengan terkonfirmasi kasus aktif sebesar 535.135 (15,55%) kasus, 2.509.318 (79,25%) kasus sembuh dan 95.723 (2,78%) kasus kematian akibat COVID-19. Jumlah kasus tersebut mengalami penurunan sebesar 5,2% dibandingkan konfirmasi kasus positif COVID-19 sepekan sebelumnya pada tanggal 25 Juli 2021. Perkembangan kasus positif COVID-19 di Kota Yogyakarta pada 1 Agustus 2021 terkonfirmasi mencapai angka 120.702 kasus. Jumlah pasien dengan kasus aktif mencapai 36.973 (30,63%) kasus, 80.227 (66,47%) kasus sembuh pasca positif COVID-19 dan angka kematian pasca positif COVID-19 mencapai 3.502 (2,90%) kasus. Angka akumulasi kasus positif tersebut meningkat sebesar 13,1% dibandingkan data pada tanggal 25 Juli 2021.

Tingginya kasus COVID-19 secara global di awal pandemi menuntun pada tingginya angka kematian akibat COVID-19. Pada Studi Epidemiologi yang dilakukan dengan sampel 4.052 pasien termasuk 381 pasien meninggal di Jakarta, ditemukan bahwa faktor seperti usia tua, sesak napas, pneumonia dan riwayat hipertensi berkaitan dengan komorbiditas pasien dengan COVID-19 (Rozaliyani *et al.*, 2020). Pada penelitian lain yang melibatkan 188 pasien COVID-19 di rumah sakit *Universitari De Sant Joan*, Reus, Spanyol terdapat

43 pasien yang meninggal selama studi dilakukan dan ditemukan bahwa usia, demam, pneumonia, *Acute Respiratory Distress Syndrome*, diabetes mellitus tipe 2 dan kanker menjadi faktor yang secara independen berhubungan sebagai prediktor kematian pasien dengan COVID-19 (Iftimie *et al.*, 2020).

Selain dari pada beberapa faktor prediktor di atas, dalam beberapa kejadian didapati faktor lain yang berpengaruh dalam mortalitas pasien dengan COVID-19. Pada sebuah penelitian dilakukan perbandingan antara 581 pasien positif SARS-CoV 2 dengan keterlibatan neurologis serta pencitraan pada otak dengan 1.743 pasien positif SARS-COVID-19 tanpa gangguan neurologis, penelitian ini kemudian menunjukkan bahwa pasien dengan perubahan mental atau pasien dengan indikasi stroke yang dikonfirmasi dengan pencitraan memiliki resiko yang lebih tinggi sebagai penyebab kematian dibandingkan usia dan keparahan penyakit (Eskandar *et al.*, 2021) .

Infeksi SARS-CoV 2 dapat bermanifestasi pada kejadian gangguan neurologis. Manifestasi gangguan neurologis yang mungkin terjadi dibagi menjadi 3 target yakni : 1) Manifestasi pada sistem saraf pusat, 2) Manifestasi pada sistem saraf tepi, dan 3) Manifestasi pada sistem muskuloskeletal (Vania & Sumada, 2020). Pada penelitian yang dilakukan terhadap 214 pasien terkonfirmasi COVID-19 terdapat 78 pasien (36,4%) dengan manifestasi neurologis pada SSP (24,8%), sistem saraf tepi (8,9%) dan cedera muskuloskeletal (10,7 %) (Mao *et al.*, 2020). Sebuah penelitian cohort yang dilakukan terhadap 3.744 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang melibatkan 13

negara dan 4 kontingen didapati bahwa tanda atau sindrom neurologis memiliki hubungan dengan meningkatnya resiko mortalitas pasien terkonfirmasi covid-19 di rumah sakit (*adjusted odds ratio* [aOR], 5.99; 95% CI,4.33-8.28) (Chou *et al.*, 2021).

Sangat terbatasnya data mengenai hubungan gangguan neurologi terhadap mortalitas pasien COVID-19 di Indonesia menyebabkan kurangnya informasi tenaga kesehatan dalam memprediksi prognosis pasien COVID-19. Oleh karena, sebagian besar kasus kematian pasien COVID-19 yang terjadi di Indonesia diakibatkan oleh faktor usia, pneumonia dan komorbid berupa hipertensi, sehingga kejadian-kejadian tersebut menjadi factor prediktor morbiditas dan mortalitas pasien dengan COVID-19. Pada beberapa literatur ditemukan bahwa sindrom neurologi berpengaruh terhadap risiko kematian pasien COVID-19. Dikarenakan minimnya penelitian yang melibatkan gangguan neurologi sebagai faktor penting dalam kejadian mortalitas pasien COVID-19 terutama di Indonesia, maka dilakukan penelitian mengenai Gejala Neurologi sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19 di RS Bethesda, Yogyakarta.

1. 2. MASALAH PENELITIAN

Apakah Gejala Neurologi dapat menjadi prediktor kematian pada pasien COVID-19 di RS Bethesda, Yogyakarta?

1. 3. TUJUAN PENELITIAN

1. 3. 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara gejala neurologi dengan kejadian mortalitas pasien dengan Covid-19, sehingga dapat menjadi referensi dalam penanganan pasien terkonfirmasi dengan gejala neurologis tertentu.

1. 3. 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui jumlah kejadian mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 yang mengalami gejala neurologis tertentu.
- b. Untuk mengetahui apakah gejala neurologis dapat menjadi faktor prediktor kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

1. 4. MANFAAT PENELITIAN

1. 4. 1. Teoritis

Secara teoritis akan memberikan data empiris mengenai gejala neurologis sebagai prediktor kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 sehingga dapat menjadi referensi dalam pengembangan penanganan pasien COVID-19.

1. 4. 2. Praktis

- a. Bagi Institusi Pendidikan

Menambah referensi kepustakaan dan tinjauan literatur di institusi Pendidikan untuk menjadi dasar acuan pengembangan penelitian selanjutnya.

- b. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan edukasi terkait gejala neurologi sebagai prediktor kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

c. Bagi Peneliti

Menambah ilmu pengetahuan terkait gejala neurologi sebagai prediktor kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dan sebagai syarat kelulusan.

1. 5. KEASLIAN PENELITIAN

Penelitian	Judul Penelitian	Desain Penelitian	Subjek	Hasil
García-Azorín D, et al., 2020	<i>Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients</i>	<i>Retrospective cohort study</i>	576 pasien terkonfirmasi COVID-19 terdiri dari pasien tanpa komorbid Neurologis (n = 471) dan dengan	CND terjadi pada 105 (18,3%) pasien. Pasien dengan CND adalah pasien yang lebih tua, lebih cacat, memiliki lebih banyak faktor risiko vaskular dan komorbiditas, dan lebih sedikit gejala

			komorbid	klinis	Covid-19.
			Gangguan	Kehadiran	CND
			Neurologis	merupakan	prediktor
			Kronis (n =	kematian (HR	2.129,
			105) di Rumah	95% CI: 1.382–3.280)	
			Sakit Klinik	tetapi bukan merupakan	
			Universitas,	penyakit Covid-19 yang	
			Valladolid,	parah (OR: 1.75, 95%	
			Spanyol.	CI: 0.970–3.158)	
Salahuddin,	<i>Neurological</i>	<i>Retrospecti</i>	574 pasien	Dari penelitian	
Hisham, et al.,	<i>Predictors of</i>	<i>ve cohort</i>	terkonfirmasi	kohort, 240 (41,8%)	
2020	<i>Clinical Outcomes in</i>	<i>study</i>	COVID-19	pasien memiliki	
	<i>Hospitalized</i>		pada 4	riwayat penyakit	
	<i>Patients With</i>		Rumah Sakit	neurologis (HND), di	
	<i>COVID-19</i>		di Lucas	mana 204 (35,5%) di	
			Country,	antaranya memiliki	
			Ohio.	riwayat penyakit	
				neurologis (HND).	
				Angka kematian lebih	
				tinggi pada pasien	
				dengan HND mayor	

(30,9 vs 15,4%; $p = 0,00002$), tetapi bukan prediktor kematian yang signifikan. Tingkat kematian pada pasien yang memiliki manifestasi neurologis utama adalah 37,4% dibandingkan dengan 11,9% ($p = 2 \times 10^{-12}$) pada mereka yang tidak. Dalam analisis multivariat, manifestasi neurologis utama (OR 2.1, CI 1.3-3.4; $p = 0,002$) merupakan prediktor kematian.



Amanat, Man, <i>et al.</i> , 2021	<i>Neurological manifestations as the predictors of severity</i>	<i>Multicenter prospective study</i>	873 pasien terkonfirmasi COVID-19	Manifestasi non- neurologis yang paling umum adalah demam
---	--	--	---	---

*and mortality in
hospitalized
individuals with
COVID-19: a
multicenter
prospective clinical
study*

di Rumah Sakit Loghman, Imam Hossein, dan Imam Kho meini, tiga rumah sakit di Provinsi Teheran, Iran. 122 pasien meninggal selama rawat inap, 62 pasien *lost to follow-up* dan 689 pasien menyelesaikan penelitian

batuk, kelelahan, dan sesak napas. Terdapat kasus dengan gangguan fungsi penciuman dan pengecapan (hyposmia, anosmia, dan disguesia). *Myalgia*, sakit kepala, dan pusing juga ditemukan. Sakit kepala memiliki korelasi negatif dengan tingkat keparahan dan kematian akibat COVID-19 tetapi *myalgia* dan pusing tidak berkaitan. Peristiwa serebrovaskular dan

				status epileptikus juga ditemukan. Myelitis demielinasi (n = 1) dan sindrom <i>Guillain-Barré</i> (n = 1) juga ditemukan selama masa tindak lanjut.
Fan, Florence Sin Ying, et al., 2021	<i>Neurological diseases and risk of mortality in patients with COVID-19 and SARS: a territory-wide study in Hong Kong</i>	<i>Retrospective cohort study</i>	3.164 pasien terkonfirmasi COVID-19 dari <i>Clinical Data Analysis and Reporting System</i> (CDARS) dibawah otoritas Rumah Sakit, Hongkong	Pada analisis multivariabel di antara pasien COVID-19, stroke (aHR 2,31, 95%CI 1,35 hingga 3,96, p=0,002) muncul sebagai prediktor kematian ketiga yang paling menonjol, setelah usia lanjut dan penyakit ginjal (aHR 2,68, 95%CI 1,62). menjadi 4,44, p<0,001). Pada

		selama periode 23 Januari 2020 – 31 Juli 2020 dan 1.670 pasien dengan SARS selama Maret-Juni 2003	analisis multivariabel di antara pasien dengan SARS, Parkinson adalah prediktor kematian terkuat kedua (aHR 1,95, 95% CI 1,05 hingga 3,64, p=0,035) setelah usia lanjut
Chou, Sherry H.-Y, et al., 2021	<i>Global Incidence Cohort of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the</i>	3.744 pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan 3.055 pasien dari the <i>Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction</i>	Sebanyak 3083 dari 3743 pasien di seluruh penelitian kohort memiliki manifestasi neurologis .Gejala yang paling umum dilaporkan sendiri termasuk sakit kepala (dan anosmia atau ageusia Tanda

*ENERGY
Consortium*

*in COVID-
19,*

dan/atau sindrom neurologis yang paling umum adalah ensefalopati akut, koma, dan stroke .Adanya tanda dan/atau sindrom neurologis yang ditangkap secara klinis dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit (rasio odds yang disesuaikan [aOR], 5,99; 95% CI, 4,33-8,28) setelah disesuaikan dengan lokasi penelitian, usia, jenis kelamin, ras, dan etnis



Eskanda	<i>Neurologic</i>	<i>Retrospecti</i>	4.711	581 (12%) pasien
r, Nader, <i>et al.</i> , 2021	<i>Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID- 19</i>	<i>ve Study</i>	pasien terkonfirmasi SARS-CoV-2 di 4 Rumah Sakit dalam Sistem Kesehatan Montefiore pada periode antara 1 maret dan 16 april 2020. 581 pasien disertai masalah neurologis dibandingka n 1.743 pasien tanpa gangguan	memiliki masalah neurologis yang cukup menjadi perhatian untuk neuroimaging. Pasien dengan perubahan mental (n = 258, p = 0,04, rasio odds [OR] 1,39, interval kepercayaan [CI] 1,04-1,86) atau stroke yang dikonfirmasi secara radiologis (n = 55, p = 0,001, OR 3.1, CI 1,65-5,92) memiliki risiko kematian yang lebih tinggi daripada kontrol yang disesuaikan dengan

<p>Carlos, C.R., <i>et al.</i>, 2021</p>	<p><i>Prevalence of Retrospective study neurological manifestations in COVID-19 and their association with mortality</i></p>	<p>neurologis pada usia, keparahan penyakit, dan periode perawatan yang sama</p> <p>561 pasien terkonfirmasi SARS-CoV-2 pada pemeriksaan RT-PCR dengan 370 pasien menunjukan manifestasi neurologis di Rumah Sakit wilayah 1° de</p>	<p>usia dan tingkat keparahan.</p> <p>Di rumah sakit, 80% pasien dengan manifestasi neurologis COVID-19 mengalami sakit kepala, gangguan neurologis, ageusia, dan/atau anosmia. Gangguan neurologis saat masuk atau sebelum tiba di rumah sakit diidentifikasi sebagai faktor risiko kematian.</p>
--	--	--	--

Octubre,

Meksiko.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Tabel di atas menunjukkan beberapa penelitian-penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan yakni mengenai hubungan antara gejala neurologis dengan prediktor kematian pasien COVID-19. Pada penelitian yang dilakukan García-Azorín D, *et al.* (2020), penelitian ini dilakukan dengan metode kohort retrospektif terhadap 576 pasien terkonfirmasi COVID-19. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa sejumlah 105 pasien memiliki penyakit neurologis kronik dan terjadi pada pasien yang lebih tua, lebih cacat, memiliki faktor risiko vaskular dan komorbiditas, tetapi dengan lebih sedikit menunjukkan gejala klinis lain dari COVID-19. Pada penelitian ini juga ditunjukkan bahwa munculnya penyakit neurologis kronik merupakan faktor independen sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat. Selanjutnya, pada penelitian oleh Salahuddin, Hisham, *et al.* (2020), menggunakan kohort retrospektif. Penelitian ini dilakukan melibatkan 574 pasien terkonfirmasi COVID-19 dan menunjukkan bahwa didapatkan 240 pasien memiliki riwayat penyakit neurologis mayor dan dengan tingkat mortalitas yang tinggi dibanding yang tidak. Kemudian, dalam analisis multivariat ditemukan bahwa penyakit neurologis mayor merupakan prediktor mortalitas. Pada penelitian yang dilakukan Amanat, Man, *et al.* (2021), metode yang digunakan ialah multicenter prospektive dimana

penelitian ini melibatkan 689 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dapat mengikuti penelitian hingga selesai, dimana dari sejumlah subjek tersebut ditemukan terdapat pasien yang mengalami sakit kepala tetapi berkorelasi negatif dengan tingkat keparahan dan kematian, ditemukan pula pasien dengan myelitis demielinasi dan sindrom *Guillain-Barre*. Pada penelitian Fan, Florence Sin Ying, *et al.* (2021) dilakukan penelitian kohort retrospektif dengan melibatkan 3.165 pasien terkonfirmasi COVID-19 pada 23 Januari 2020 – 31 Juli 2020 dan 1.670 pasien dengan SARS selama Maret hingga Juni 2003. Pada penelitian ini ditemukan bahwa stroke menjadi prediktor kematian ketiga paling menonjol setelah usia lanjut dan penyakit ginjal dan pada analisis multivariable ditemukan bahwa Parkinson merupakan prediktor kematian terkuat kedua setelah usia lanjut. Dalam studi lain oleh Chou, Sherry H.-Y, *et al.* (2021), dilakukan penelitian kohort dengan subjek 3.744 pasien terkonfirmasi COVID-19 dari *Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19*. Penelitian ini memberikan hasil berupa ditemukannya 3083 pasien yang menunjukkan tanda/sindrom neurologis dengan gejala yang paling umum seperti ensefalopati akut, koma, dan stroke, adanya tanda/sindrom neurologis secara klinis berkaitan dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh Eskandar, Emad Nader, *et al.* (2021), dengan menggunakan metode retrospektif yang melibatkan 581 pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala neurologis dibandingkan 1.743 pasien tanpa gangguan neurologis. Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan

perubahan mental dan atau stroke memiliki risiko kematian lebih tinggi daripada control yang disesuaikan dengan usia dan tingkat keparahan. Penelitian lain yang dilakukan Carlos, C.R., *et al.* (2021), menggunakan metode retrospektif terhadap 370 pasien terkonfirmasi SARS-CoV-2 melalui pemeriksaan RT-PCR dengan manifestasi neurologis, ditemukan bahwa 80% pasien mengalami sakit kepala, gangguan neurologis, ageusia, dan atau anosmia dimana gejala tersebut baik saat masuk atau sebelum tiba di RS diidentifikasi sebagai faktor risiko kematian. Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan adanya keterlibatan gejala neurologis terhadap prognosis pasien dengan COVID-19 dimana perbedaan dengan penelitian ini terletak pada metode yang digunakan yakni *nested case-control* dengan membandingkan 2 kelompok pasien COVID-19 dengan gejala neurologis dan menganalisis prognosis kelompok tersebut terhadap mortalitas. Perbedaan lain terletak pada subjek, waktu dan tempat penelitian yang berbeda.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5. 1. KESIMPULAN

Manifestasi neurologi yang terjadi pada pasien terkonfirmasi Covid-19 tidak memiliki hubungan bermakna dengan kejadian kematian pasien sehingga menyebabkan manifestasi neurologi dalam penelitian ini bukan merupakan prediktor signifikan terhadap kematian pasien terkonfirmasi Covid-19. Gejala manifestasi neurologi perlu tetap mendapat perhatian terkait risiko kematian pasien terkonfirmasi Covid-19, mengingat beberapa penelitian sebelumnya yang membuktikan adanya hubungan signifikan antara kejadian manifestasi neurologi dan peningkatan risiko mortalitas pasien terkonfirmasi Covid-19.

Analisa skor mortalitas 4C menunjukkan hasil yang signifikan dalam menilai risiko kematian pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS. Bethesda. Kriteria pasien seperti usia, sehingga dapat digunakan sebagai alat untuk menilai risiko mortalitas dan dasar pengambilan keputusan medis pasien terkonfirmasi Covid-19.

5. 2. SARAN

1. Penelitian ini merupakan penelitian *nested case control* dimana akan menunjukkan besar risiko kejadian manifestasi neurologis terhadap kejadian kematian pasien terkonfirmasi Covid-19, sehingga diharapkan dapat menjadi dasar bantuan pedoman dalam pengambilan keputusan tindakan medis tenaga kesehatan.
2. Diharapkan dalam penelitian selanjutnya jumlah data minimal yang diperlukan tercapai sehingga hasil yang didapatkan dapat lebih akurat.
3. Diharapkan masyarakat yang terkonfirmasi Covid-19 yang mengekspresikan atau memiliki riwayat neurologi untuk waspada dan segera mencari dan mendapatkan penanganan medis yang tepat dan cepat untuk meminimalisir risiko perburukan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* [Internet]. 2020 Aug 1 [Nov 11];296(2):E32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101510/>
- Ali, Rashid., Qayyum, Fatima., 2021. Isaric 4c Mortality Score As A Predictor Of In-Hospital Mortality In Covid-19 Patients Admitted In Ayub Teaching Hospital During First Wave Of The Pandemic. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC* 33(1):20-25
- Amanat, M., Rezaei, N., Roozbeh, M. *et al.* Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol* 21, 116 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>
- AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, AlTalal N, Samir M, Kumar N, *et al.* Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2020 Sep 1 [Sep 8];15(9):1591. Available from: [/pmc/articles/PMC7275163/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775163/)
- Caronna, E., Ballvé, A., Llauradó, A., *et al.*, 2020. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 40(13), 1410–1421. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>

- Carlos, C.R. et al. “Prevalence of neurological manifestations in COVID-19 and their association with mortality” [Prevalencia de las manifestaciones neurológicas en COVID-19 y su asociación con la mortalidad]. *Neurology Perspectives* vol. 1,1 (2021): 11–16. doi:10.1016/j.neurop.2021.03.002
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 7 [Dec 17];395(10226):809–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [Dec 17];395(10223):507–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
- Chou, S. H. Y., Beghi, E., Helbok, R., Moro, E., Sampson, J., Altamirano, V., Mainali, S., Bassetti, C., Suarez, J. I., & McNett, M. (2021). Global Incidence of Neurological Manifestations among Patients Hospitalized with COVID-19 - A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Network Open*, 4(5), 1–14. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system [Internet]. Vol. 53, *Cytokine and Growth Factor Reviews*.

Elsevier Ltd; 2020 [Nov 11]. p. 25–32. Available from:
[/pmc/articles/PMC7211650/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33759936/)

Correal JCD, Solórzano VEF, Damasco PH, Martins ML, Oliveira AGS, Campos CS, Fornasari MF, Azeredo EL, Damasco PV. Risk factors associated with mortality in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021 Mar 22;54:e0878-2020. doi: 10.1590/0037-8682-0878-2020. PMID: 33759936; PMCID: PMC8008860.

Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.

E C, A B, A L, VJ G, DM A, S L, *et al.* Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* [Internet]. 2020 Nov 1 [Sep 8];40(13):1410–21. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146036/>

Eskandar, E. N., Altschul, D. J., de la Garza Ramos, R., Cezayirli, P., Unda, S. R., Benton, J., Dardick, J., Toma, A., Patel, N., Malaviya, A., Flomenbaum, D., Fernandez-Torres, J., Lu, J., Holland, R., Burchi, E., Zampolin, R., Hsu, K., McClelland, A., Burns, J., ... Mehler, M. F. (2021). Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*, 96(11), e1527–e1538. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011356>

- European Centre for Disease Prevention and Control. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK Key messages. 2020.
- Fan, S., Xiao, M., Han, F., Xia, P., Bai, X., Chen, H., Zhang, H., Ding, X., Zhao, H., Zhao, J., Sun, X., Jiang, W., Wang, C., Cao, W., Guo, F., Tian, R., Gao, P., Wu, W., Ma, J., Wu, D., ... Guan, H. (2020). Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Frontiers in neurology*, *11*, 806. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00806>
- FDF-Silva., García-Grimshaw, Miguel., et al., 2021. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *Plos One Journal* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. Springer New York; 2015 [Nov 11]. p. 1–23. Available from: [/pmc/articles/PMC4369385/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311111/)
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 1 [Dec 17];80(6):656–65. Available from: [/pmc/articles/PMC7151416/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311111/)
- Fung, M., & Kaufman, D. A. (2021). COVID-19. In *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (7th ed., pp. 620-633.e3). Elsevier, Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-65587-3.00142-2>

- Graepel, K. W., & Denison, M. R. (2020). Coronaviruses. In *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set* (Twenty-Fir, Vol. 01). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52950-1.00291-1>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [Nov 11];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status [Internet]. Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2020 [Nov 11]. p. 11. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.TheCreativeCommonsPublicDoma inDedicationwaiver
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* [Internet]. 2020 Mar 21 [Nov 11];12(3). Available from: </pmc/articles/PMC7170025/?report=abstract>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [Dec 17];395(10223):497–506. Available from: <https://isaric.tghn.org/protocols/>

- Hui, D. S. C., & Zumla, A. (2019). Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), 869–889. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
- Iftimie, S., López-Azcona, A. F., Vicente-Miralles, M., Descarrega-Reina, R., Hernández-Aguilera, A., Riu, F., Simó, J. M., Garrido, P., Joven, J., Camps, J., & Castro, A. (2020). Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. A prospective, longitudinal, unicenter study in Reus, Spain. *PLoS ONE*, 15(9 September 2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234452>
- I D, I O, D T, CD S, T B, G S, *et al.* Prognostic Factors in COVID-19 Patients With New Neurological Manifestations: A Retrospective Cohort Study in a Romanian Neurology Department. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021 [Sep 7];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220483/>
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy [Internet]. Vol. 188, *Environmental Research*. Academic Press Inc.; 2020 [Feb 28]. p. 109819. Available from: </pmc/articles/PMC7293495/>
- Kim HK, Cho YJ, Lee S-Y. Neurological Manifestations in Patients with COVID-19: Experiences from the Central Infectious Diseases Hospital in South Korea. *J Clin Neurol* [Internet]. 2021 Jul 1 [Sep 7];17(3):435–42. Available from: <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.3.435>

- Knight S R, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M et al. 2020. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020; 370 :m3339 doi:10.1136/bmj.m3339
- Kurnianto, Aditya., Tugasworo, Dodik., et al., 2020. Penyakit Stroke dan Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : Sebuah Tinjauan Literatur. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine* vol. 7(1A) : 241-248. doi:10.36408/mhjcm.v7i1A.458
- Lampton, L. M. (2021). *Conn's Current Therapy 2021*. In *Conn's Current Therapy 2021* (pp. 554–558). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-79006-2.00121-X>
- Leven, Y., Bösel, J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol. Res. Pract.* **3**, 39 (2021). <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00138-9>
- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities [Internet]. Vol. 508, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2020 [Feb 15]. p. 254–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898120302503>
- Mainali S, Darsie M. Neurologic Manifestations & Associations of COVID-19 - Practical Neurology [Internet]. *Practical Neurology*. 2021 [Sep 7]. Available from: <https://practicalneurology.com/articles/2021-jan/neurologic-manifestations-associations-of-covid-19>

- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2176-2191. doi: 10.1111/head.13967. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989732; PMCID: PMC7646273.
- Mohamed RAE, Abdelsalam EM, Maghraby HM, et al. 2021. *J Investig Med* Epub ahead of print: [February, 2022]. doi:10.1136/jim
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2018). Coronaviruses and Noroviruses. In *Oxford Textbook of Medical Mycology* (7th ed., pp. 56–61). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1093/med/9780198755388.003.0008>
- Nannoni S, Groot R de, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* [Internet]. 2021 Feb 1 [Sep 8];16(2):137. Available from: </pmc/articles/PMC7859578/>
- Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, et al. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurol Psychiatry, Brain Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [Sep 8];38:49. Available from: </pmc/articles/PMC7553058/>
- Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons [Internet]. Vol. 53, *Cytokine and Growth*

Factor Reviews. Elsevier Ltd; 2020 [Nov 11]. p. 66–70. Available from:
[/pmc/articles/PMC7204669/?report=abstract](#)

Ocho K, Hagiya H, Hasegawa K, Fujita K, Otsuka F. Clinical Utility of 4C Mortality Scores among Japanese COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Feb 3;11(3):821. doi: 10.3390/jcm11030821. PMID: 35160272; PMCID: PMC8836893.

Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Neurological Dysfunction in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acad Radiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [Sep 7];27(9):1329. Available from: [/pmc/articles/PMC7284232/](#)

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular 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 [Internet]. 2020 [Jan 15]. Available from: [moz-extension://d385393e-60c9-498a-9db0-439743af40ba/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.papdi.or.id%2Fpdfs%2F983%2FBuku%2520Pedoman%2520Tatalaksana%2520COVID-19%25205OP%2520Edisi%25203%25202020.pdf](#)

Rahman HS, Aziz MS, Hussein RH, Othman HH, Salih Omer SH, Khalid ES, *et al*. The transmission modes and sources of COVID-19: A systematic review [Internet]. Vol. 26, *International Journal of Surgery Open*. Elsevier Ltd; 2020 [Feb 28]. p. 125–36. Available from: [/pmc/articles/PMC7484735/](#)

- Rifino, N., Censori, B., Agazzi, E. *et al.* Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* **268**, 2331–2338 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10251-5>
- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, *et al.* An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement [Internet]. Vol. 75, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [Nov 11]. p. 323–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138157/>
- Rozaliyani, A., Savitri, A. I., Setianingrum, F., Shelly, T. N., Ratnasari, V., Kuswindarti, R., Salama, N., Oktavia, D., Widyastuti, W., & Handayani, D. (2020). Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. *Acta Medica Indonesiana*, *52*(3), 246–254.
- Salahuddin H, Afreen E, Sheikh IS, Lateef S, Dawod G, Daboul J, Karim N, Gharaibeh K, Al-Chalabi M, Park S, Castonguay AC, Assaly R, Safi F, Matal M, Sheikh A, Tietjen G, Malaiyandi D, James E, Ali I, Zaidi SF, Abdelwahed A, Kung V, Burgess R, Jumaa MA. Neurological Predictors of Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Neurol*. 2020 Oct 30;11:585944. doi: 10.3389/fneur.2020.585944. PMID: 33193048; PMCID: PMC7662675.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus *envelope* protein: Current knowledge [Internet]. Vol. 16, *Virology Journal*. BioMed Central Ltd.; 2019 [Nov 11]. p. 1–22. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>

- Selohandono A. Neurological Manifestations of COVID-19 | Selohandono | Ahmad Dahlan Medical Journal [Internet]. Ahmad Dahlan Medical Journal. 2021 [Sep 7]. Available from: <http://journal2.uad.ac.id/index.php/admj/article/view/3860>
- Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, *et al.* Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2021 Feb 27 [Sep 1];397(10276):777–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621004244/fulltext>
- Susilawathi NM, Tini K, Wijayanti IAS, Rahmawati PL, Wardhana DPW, Samatra DGP, *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: a clinical approach. *Med J Indones* [Internet]. 2021 May 3 [Sep 7];30(2):157–65–157–65. Available from: <http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/4821/2125>
- Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results [Internet]. Vol. 20, *Expert Review of Molecular Diagnostics*. Taylor and Francis Ltd; 2020 [Nov 11]. p. 453–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189409/>
- Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease [Internet]. Vol. 16, *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2020 [Feb 15]. p. e1008536. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
- Vania, A., Yuliani, D., & Sumada, I. K. (2020). Manifestasi Klinis Neurologis Pada Covid-19. In *Callosum Neurology* (Vol. 3, Issue 3). <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i3.118>

- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [Nov 11];181(2):281-292.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155444/>
- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020 Jun 1 [Nov 11];50(4):332–4. Available from: </pmc/articles/PMC7146693/?report=abstract>
- Watson J. Interpreting a covid-19 test result. [Jan 4]; Available from: <https://calculator.testingwisely.com/playground>
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [Internet]. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [Nov 11]. p. 782–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
- World Health Organization. (2020). Covid-19 Situation Report. *World Health Organization*, 31(2), 61–66.
- World Health Organization. (2021). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. *World Health Organization*, December, 1–3. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, *et al*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Dec 1;12(1).

Xiong W, Lu L, et al., 2021. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurol Scand*. 2021 Sep;144(3):251-259. doi: 10.1111/ane.13471. Epub 2021 May 24. PMID: 34028792; PMCID: PMC8222878.

Yu H, Sun T, Feng J. Complications and Pathophysiology of COVID-19 in the Nervous System. *Front Neurol*. 2020 Dec 4;0:1579.

Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, *et al*. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1 [Nov 11];9(1):386–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729071>

Zirpe KG, Dixit S, Kulkarni AP, Sapra H, Kakkar G, Gupta R, *et al*. Pathophysiological Mechanisms and Neurological Manifestations in COVID-19. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 [Sep 8];24(10):975. Available from: </pmc/articles/PMC7689109/>