

**DETEKSI RNA SARS-COV-2 DALAM CAIRAN SEREBROSPINAL PADA
PASIENTERKONFIRMASI COVID-19 YANG MENJALANI PROSEDUR
ANESTESI SPINAL DI RUANG OPERASI INSTALASI GAWAT DARURAT**

***DETECTION OF SARS-COV-2 RNA IN CEREBROSPINAL FLUID IN
ASYMPTOMATIC COVID-19 CONFIRMED PATIENTS UNDERGOING SPINAL
ANESTHESIA PROCEDURES IN THE EMERGENCY OPERATING ROOM***



dr. Vicky William Saranga Paundanan

NIM: C 114 216 204

Departemen Ortopedi dan Traumatologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar, Sulawesi Selatan

2021

**DETEKSI RNA SARS-COV-2 DALAM CAIRAN SEREBROSPINAL PADA
PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 YANG MENJALANI PROSEDUR
ANESTESI SPINAL DI RUANG OPERASI INSTALASI GAWAT DARURAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Spesialis-1

Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi

Disusun dan diajukan oleh

dr. Vicky William Saranga Paundanan

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

KARYA AKHIR

Deteksi RNA SARS-CoV-2 dalam Cairan Serebrospinal pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Asimtomatik yang Menjalani Prosedur Anestesi Spinal di Ruang Operasi Instalasi Gawat Darurat

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Vicky William Saranga Paundanan

Nomor Pokok: C114216204

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Orthopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 September 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisi Penasihat

Ketua

Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K)
NIP. 19761001 200801 1 013

Pembimbing Utama

Anggota

Dr. dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K) Spine
NIP. 19651005 199803 1 002

Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Orthopedi dan Traumatologi

dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp. OT (K)
NIP. 19750404 200812 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Budu, Ph. D., Sp. M (K), M.Med.Ed.
NIP. 19661231 199503 1 009

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis Panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan kasih karunia-Nya sehingga Tesis ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya.

Tesis ini ditulis dalam rangka memenuhi syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis, Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.

Adapun judul penelitian ini adalah: " Deteksi RNA SARS-CoV-2 dalam Cairan Serebrospinal pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 yang Menjalani Prosedur Anestesi Spinal di Ruang Operasi Instalasi Gawat Darurat". Di dalam menyelesaikan Tesis ini, penulis banyak memperoleh bantuan baik berupa pengajaran, bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu Penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada yang terhormat para pembimbing : dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K), Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K), dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH. Dimana di tengah-tengah kesibukannya masih tetap meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, petunjuk, dan mendorong semangat penulis untuk menyelesaikan penulisan Tesis ini.

Perkenankanlah juga, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian studi ini, kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed, atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K), sebagai Kepala Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K), sebagai Ketua Program Studi Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan, saran, dan fasilitas kepada penulis.

6. Orang Tua tercinta yang mendidik dengan penuh rasa kasih sayang dan senantiasa memberi semangat dan dorongan kepada penulis.

7. Rekan-rekan residen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas masukkan serta memberikan Doa dan semangat kepada penulis dalam penulisan Tesis ini.

Akhirnya penulis berharap semoga Tesis ini dapat bermanfaat dan permintaan maaf yang tulus jika seandainya dalam penulisan ini terdapat kekurangan dan kekeliruan, penulis juga menerima kritik dan saran yang bersifat membangun demi menyempurnakan penulisan tesis ini.

Makassar, Oktober 2021

Penulis,

Vicky William Saranga Paundanan

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Vicky William Saranga Paundanan

No. Stambuk : C114216204

Program Studi : Orthopedi dan Traumatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 November 2021

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a yellow revenue stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem, the text '1000' in large blue numbers, 'RIBU RUPIAH' vertically on the left, and 'METERAI TEMPEL' in the center. A unique serial number '4027EAJX238452028' is printed at the bottom of the stamp.

Vicky William Saranga Paundanan

ABSTRACT

VICKY WILLIAM. *Detection of SARS-CoV-2 RNA in Cerebrospinal Fluid in Asymptomatic COVID-19 Confirmed Patients Undergoing Spinal Anesthesia Procedures in The Emergency Operating Room (Supervised by Muhammad Sakti, Jainal Arifin and Arifin Seweng)*

This study aims to detect the presence of SARS-CoV-2 virus RNA in cerebrospinal fluid through Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) examination.

This study was an observational study using a cross-sectional study design to determine the qualitative detection of SARS-CoV-2RNA in cerebrospinal fluid specimens using the RT-PCR test.

There are 49 patients included in this study. The research subjects are mainly dominated by 35 women (71.4%), while 14 men (28.6%). The age of the patients in this study varies, with an age range of 17-25 years as many as 9 people, an age range of 26-45 years as many as 37 people, an age range over 45 years as many as 3 people. The results of the positive COVID-19 IgM examination are 46 people and negative results are 3 people. Meanwhile, the results of the COVID-19 IgG examination are positive as many as 16 people and negative results as many as 33 people. Of the 49 patients who are confirmed positive for COVID-19 from the COVID-19 PCR examination through nasopharyngeal swabs, negative results are obtained in all cerebrospinal fluid samples which are also tested for COVID-19 PCR.

The results of this study mainly indicate the absence of detection of SARS-CoV-2RNA in cerebrospinal fluid. This can be used as a reference, that invasive measures to the spinal cord have a small risk of transmission of SARS-CoV-2 through cerebrospinal fluid.

Keywords: SARS-CoV2, COVID-19, Cerebrospinal Fluid, RT-PCR, Blood Brain Barrier, Central Nervous System



ABSTRAK

VICKY WILLIAM. *Deteksi RNA SARS-CoV-2 dalam Cairan Serebrospinal pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 yang Menjalani Prosedur Anestesi Spinal di Ruang Operasi Instalasi Gawat Darurat* (dibimbing oleh Muhammad Sakti, Jainal Arifin and Arifin Seweng).

Penelitian ini bertujuan mendeteksi adanya RNA virus SARS-CoV-2 dalam cairan serebrospinal melalui pemeriksaan *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).

Penelitian ini menggunakan metode observasional menggunakan rancangan studi *cross-sectional* untuk mengetahui deteksi kualitatif RNA SARS-CoV-2 pada spesimen Cairan Serebrospinal dengan menggunakan uji RT-PCR.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pasien yang diikuti dalam penelitian ini. Subjek penelitian terutama didominasi oleh perempuan 35 orang (71,4%), sedangkan laki-laki 14 orang (28,6%). Umur pasien pada penelitian ini bervariasi, dengan rentang usia 17-25 tahun sebanyak 9 orang, rentang usia 26-45 tahun sebanyak 37 orang, rentang usia di atas 45 tahun sebanyak 3 orang. Hasil pemeriksaan IgM COVID-19 positif sebanyak 46 orang dan hasil negatif sebanyak 3 orang. Sementara, hasil pemeriksaan IgG COVID-19 positif sebanyak 16 orang dan hasil negatif sebanyak 33 orang. Dari 49 pasien yang dinyatakan terkonfirmasi COVID-19 positif dari pemeriksaan PCR COVID-19 melalui swab nasofaring diperoleh hasil negatif pada seluruh sampel cairan serebrospinal yang juga dilakukan pemeriksaan PCR COVID-19. Selain itu, Hasil penelitian ini terutama menunjukkan tidak adanya deteksi RNA SARS-CoV-2 dalam cairan serebrospinal. Hal ini dapat dijadikan sebagai acuan, bahwa tindakan invasif terhadap medulla spinalis memiliki resiko yang kecil terhadap penularan SARS-CoV-2 melalui cairan serebrospinal.

Kata Kunci: SARS-CoV-2, COVID-19, Cairan Serebrospinal, RT-PCR, Sawar darah Otak, Sistem saraf Pusat.



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	2
ABSTRAK.....	4
DAFTAR ISI	6
BAB I PENDAHULUAN.....	9
1.1. Latar Belakang Masalah.....	9
1.2. Rumusan Masalah.....	11
1.3. Tujuan Penelitian.....	11
1.4. Kegunaan Penelitian.....	12
BAB II. KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESIS	
2.1. Kajian Pustaka.....	13
2.1.1 Gambaran Klinis Infeksi SARS-CoV-2	13
2.1.2 Tes Molekuler untuk SARS-CoV-2: Real-Time Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction (RRT-PCR).....	14
2.1.3 Potensi Neuroinvasif dari SARS-CoV-2.....	15
2.1.4 Cara Virus Menginfiltrasi ke Dalam Sistem Saraf Pusat.....	17
2.1.5 Penemuan Kasus.....	19
2.2 Kerangka Konsep.....	20
2.3 Hipotesis.....	20

BAB III METODE PENELITIAN.....	21
3.1. Desain Penelitian	21
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian ..	21
3.3 Populasi dan Sampel.....	21
3.4 Defenisi Operasional.....	24
3.5. Pengumpulan Data.....	25
3.6 Variabel Penelitian.....	25
3.7 Pengolahan Data dan Analisa Statistik.....	25
3.8 Aspek Etik Penelitian.....	25
3.9 Organisasi Penelitian.....	26
3.10 Alur Penelitian.....	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	28
4.1.1 Jenis Kelamin dan Umur.....	28
4.1.2 Hasil Pemeriksaan IgM dan IgG COVID-19.....	30
4.2 Hasil Pemeriksaan PCR COVID-19 pada Cairan Serebrospinal.....	32
4.3 Pembahasan.....	34
4.4 Kekuatan penelitian.....	35
4.5 Keterbatasan penelitian.....	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	36

5.1 Kesimpulan.....	36
5.2 Saran.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37
LAMPIRAN.....	38

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pandemi COVID-19 saat ini disebabkan oleh virus corona bernama SARS-CoV-2. Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus, yang beberapa di antaranya menyebabkan penyakit pernapasan pada manusia, dari flu biasa hingga penyakit yang lebih jarang dan serius seperti Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dan Middle East respiratory syndrome (MERS), keduanya memiliki angka kematian yang tinggi dan terdeteksi untuk pertama kalinya masing-masing pada tahun 2003 dan 2012.

Novel coronavirus (SARS-Coronavirus-2: SARS-CoV-2) muncul pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina, dan telah menjadi kedaruratan kesehatan global. Virus ini memiliki urutan RNA yang sangat homolog dengan SARS-CoV, dan menyebabkan pneumonia akut yang mematikan dengan gejala klinis yang mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Gejala khas dari pasien COVID-19 adalah gangguan pernapasan, dan sebagian besar pasien yang dirawat di ICU tidak dapat bernapas secara spontan. Selain itu, beberapa pasien COVID-19 juga menunjukkan gejala neurologis seperti sakit kepala, mual, dan muntah.

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa virus corona tidak selalu terbatas pada saluran pernapasan tetapi mungkin juga menyerang sistem saraf pusat yang menyebabkan gangguan neurologis. Infeksi SARS-CoV telah dilaporkan terdapat pada otak dari pasien dan hewan percobaan, dimana batang otak merupakan bagian yang terinfeksi cukup tinggi. Selain itu, beberapa virus corona telah terbukti dapat menyebar melalui rute yang terhubung dengan sinaps ke pusat kardiorespirasi meduler yang berasal

dari mekanisme kemoreseptor di paru-paru dan saluran pernapasan bagian bawah. Mengingat adanya kemiripan yang tinggi antara SARS-CoV dan SARS-CoV2, maka kemungkinan besar potensi invasi SARS-CoV2 sebagian bertanggung jawab atas kegagalan pernapasan akut pada pasien COVID-19. Kesadaran akan hal ini menjadi panduan yang penting untuk pencegahan dan pengobatan gagal napas akibat SARS-CoV-2.

Pada bulan Juni 2020, terdapat kasus pertama ditemukannya SARS-COV-2 pada cairan serebrospinal dari pasien yang diduga menderita penyakit demielinasi. Seorang pasien wanita berusia 42 tahun di Sao Paolo berkonsultasi ke ahli neurologi karena adanya keluhan parestesi pada ekstremitas atas sebelah kiri, kemudian meluas hingga hemitoraks dan wajah sebelah kiri. Pasien juga mengalami gejala gangguan pernapasan ringan yang meliputi coryza dan hidung tersumbat tanpa disertai demam selama 3 minggu. Pemeriksaan RT-PCR untuk SARS-COV-2 melalui swab pada hidung, faring dan cairan serebrospinal (CSF) telah dilakukan. Pada akhirnya, hasil pemeriksaan RT-PCR untuk SARS-COV-2 positif pada sampel CSF pertama, negatif pada sampel nasal dan faring, dan negatif pada CSF kontrol.

Laporan kasus ini menunjukkan kemungkinan hubungan antara gejala Sistem Saraf Pusat (SSP) yang kompatibel dengan penyakit demielinasi dan infeksi SARS-COV-2. Genom virus yang ditunjukkan dengan teknik RT-PCR dalam sampel cairan serebrospinal (CSF), menunjukkan bahwa virus tersebut memiliki kemampuan untuk menginfeksi SSP.

Ada beberapa mekanisme masuknya SARS-COV-2 ke dalam SSP. Seperti studi yang telah dilakukan terhadap virus corona lainnya, SARS-COV-2 dapat berpindah melalui nervus olfactorius atau melalui penyebaran secara hematogen. Fakta bahwa PCR negatif

pada swab orofaring dapat disebabkan oleh lamanya gejala, karena pasien mengalami gejala pernapasan selama 3 minggu saat swab diambil.

Salah satu kemungkinannya adalah bahwa infeksi SARS CoV-2 lebih persisten di SSP, karena merupakan situs yang lebih *immunoprivileged*. Kemungkinan lain adalah setelah melewati tahap awal replikasi di dalam sel-sel pada sistem pernapasan, SARS-CoV-2 menginfeksi sel darah yang melintasi sawar darah-otak memungkinkan virus untuk masuk ke dalam SSP.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memang menjadi penyebab manifestasi neurologis seperti yang telah dijelaskan sebelumnya dan untuk mengatasi gejala sisa neuropatologis potensial yang berasal dari infeksi SARS-CoV pada sistem saraf pusat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka pertanyaan penelitian adalah; Apakah RNA virus SARS-CoV-2 terdeteksi di dalam cairan serebrospinal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi infeksi virus SARS-CoV-2 pada sistem saraf pusat

1.3.2 Tujuan Khusus

Analisis pemeriksaan RT-PCR pada cairan serebrospinal untuk mendeteksi RNA Virus SARS-CoV-2 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dari RT-PCR swab nasofaring

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Kegunaan Teoritis

Memberikan informasi ilmiah bahwa virus SARS-Cov-2 memiliki kemampuan untuk menginfeksi sistem saraf pusat (SSP).

1.4.2 Kegunaan Praktis

- Memberikan informasi ilmiah tentang karakteristik virus SARS-COV-2 yang tidak hanya menginfeksi saluran pernapasan tetapi juga berpotensi menginfeksi sistem saraf pusat.
- Di bidang Ortopedi khususnya divisi Spine, melalui penelitian ini dapat diketahui bahwa hasil PCR COVID-19 dalam cairan serebrospinal dapat menjadi salah satu penyebab resiko tertular saat melakukan operasi ortopedi di daerah tulang belakang (Spine)

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Gambaran Klinis Infeksi SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 menyebabkan pneumonia akut berat dengan gejala klinis yang mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Pemeriksaan pencitraan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan demam, batuk kering, dan dispnea menunjukkan perselubungan bilateral pada CT scan thorax. Namun, berbeda dengan SARS-CoV, pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 jarang menunjukkan tanda dan gejala saluran pernapasan bagian atas yang menonjol. Hal ini menunjukkan bahwa sel target SARS-CoV-2 mungkin berada di jalan napas bagian bawah.

Berdasarkan bukti langsung dari rumah sakit setempat di Wuhan, gejala umum COVID-19 adalah demam (83% ~ 99%) dan batuk kering (59,4% ~ 82%) pada awal penyakit. Namun, gejala pasien yang paling khas adalah gangguan pernapasan (~ 55%). Di antara pasien dengan dispnea, lebih dari setengahnya membutuhkan perawatan intensif. Sekitar 46% ~ 65% pasien dalam perawatan intensif kondisinya memburuk dalam waktu singkat dan meninggal karena gagal napas. Di antara 36 kasus dalam perawatan intensif yang dilaporkan oleh Wang et al.¹⁵, 11,1% menerima terapi oksigen aliran tinggi, 41,7% menerima ventilasi noninvasif, dan 47,2% menerima ventilasi invasif. Data ini memberi kesan bahwa sebagian besar (sekitar 89%) pasien yang membutuhkan perawatan intensif tidak dapat bernapas secara spontan.

Mengingat kemiripan yang tinggi antara SARS-CoV dan SARS-CoV2, sangat mungkin penyebab neuroinvasif SARS-CoV-2 memainkan peran penting dalam gagal napas akut pada pasien COVID-19. Menurut keluhan seorang survivor, mahasiswa

pascasarjana kedokteran (24 tahun) dari Universitas Wuhan ini, ia harus tetap terjaga dan bernafas secara sadar dan aktif selama menjalani perawatan intensif. Dia berkata bahwa jika dia tertidur, dia mungkin mati karena dia kehilangan nafas alaminya.

2.1.2 Tes Molekuler untuk SARS-CoV-2: Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RRT-PCR)

Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) dengan amplifikasi (RT-PCR dengan kuantifikasi, yaitu qRT-PCR) adalah metodologi yang paling sesuai untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2. Dengan teknik ini, dimungkinkan untuk mengidentifikasi RNA virus.

Tes molekuler rapid yang dapat diproses pada platform GeneXpert otomatis (Cepheid) adalah platform yang sama seperti yang digunakan dalam jaringan uji cepat untuk tuberkulosis. Tes ini melakukan deteksi in vitro kualitatif terhadap SARS-CoV-2

RT-PCR secara langsung mendeteksi keberadaan komponen spesifik dari genom virus. Oleh karena itu, RT-PCR seharusnya digunakan untuk mendiagnosis penyakit pada fase asimtomatik atau pra-gejala, atau dalam fase bergejala dalam 12 hari pertama setelah timbulnya gejala. Tidak ada cukup data dalam literatur yang dapat memberikan gambaran yang akurat mengenai sensitivitas dan spesifisitas metodologi ini. Sebagai referensi, tingkat sensitivitas berikut dapat dinyatakan (hasil positif dengan adanya penyakit): 93% untuk pemeriksaan bronchoalveolar lavage, 72% pada sputum, 63% pada bahan nasal dan 32% pada bahan orofaringeal. Deteksi virus dalam darah, feses, urin dan air liur juga dimungkinkan, tetapi penggunaan sampel ini untuk diagnosis rutin belum dikembangkan. Banyak dari studi deteksi virus dilakukan hanya dengan melihat virus melalui mikroskop elektron dan teknik netralisasi virus.

RT-PCR untuk mendiagnosis SAR-CoV-2 dianggap sangat spesifik, dan hasil positif menegaskan adanya infeksi ("Gold Standard"). Namun, karena masalah sensitivitas yang disebutkan di atas, hasil negatif tidak mengesampingkan kehadirannya, dan mungkin perlu mengulang tes pada sampel lain setelah beberapa hari.

2.1.3 Potensi Neuroinvasif dari SARS-CoV-2

Menyusul sindrom pernafasan akut berat - coronavirus (SARS-CoV) dan sindrom pernafasan Timur Tengah - coronavirus (MERS-CoV), terdapat coronavirus lain yang sangat patogen bernama SARS-CoV-2 (sebelumnya dikenal sebagai 2019-nCoV) ditemukan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina, dan dengan cepat menyebar ke seluruh dunia. Virus ini memiliki urutan (sequence) yang sangat homolog dengan SARS-CoV, dan menyebabkan pneumonia akut yang sangat mematikan dengan gejala klinis yang mirip dengan yang dilaporkan untuk SARS-CoV dan MERS-CoV. Gejala yang paling khas dari pasien COVID-19 adalah gangguan pernapasan, dan sebagian besar pasien yang dirawat di ruang intensif tidak dapat bernapas secara spontan. Selain itu, beberapa pasien COVID-19 juga menunjukkan gejala neurologis seperti sakit kepala, mual, dan muntah. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa virus corona tidak selalu terbatas pada saluran pernapasan dan mereka juga dapat menyerang sistem saraf pusat yang menyebabkan penyakit neurologis.

Infeksi SARS-CoV telah dilaporkan di otak dari pasien dan hewan percobaan, di mana batang otak terinfeksi berat. Selain itu, beberapa coronavirus telah terbukti dapat menyebar melalui rute yang terhubung dengan sinaps ke pusat kardiorespirasi meduler dari mekano- dan kemoreseptor di paru-paru dan saluran pernapasan bagian bawah. Mengingat kesamaan yang tinggi antara SARS-CoV dan SARS-CoV2, sangat mungkin bahwa potensi

invasi SARS-CoV2 sebagian bertanggung jawab atas kegagalan pernapasan akut pasien COVID-19. Kesadaran akan hal ini akan menjadi panduan yang penting untuk pencegahan dan pengobatan kegagalan pernapasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.

Dipercaya bahwa distribusi jaringan reseptor inang umumnya konsisten dengan tropisme virus 20-22. Masuknya SARS-CoV ke dalam sel inang manusia terutama dimediasi oleh reseptor sel angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), yang diekspresikan dalam epitel saluran napas, parenkim paru, endotel vaskular, sel ginjal, dan sel usus kecil. Berbeda dengan SARS-CoV, MERS-CoV memasuki sel inang manusia terutama melalui dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), yang terdapat di saluran pernapasan bagian bawah, ginjal, usus kecil, hati, dan sel-sel sistem kekebalan tubuh.

Namun, keberadaan ACE2 atau DPP4 saja tidak cukup untuk membuat sel inang rentan terhadap infeksi. Misalnya, beberapa sel endotel mengekspres ACE2 dan saluran sel usus manusia gagal terinfeksi oleh SARS-CoV 28-29, sementara beberapa sel tanpa tingkat ekspresi ACE2 yang dapat dideteksi seperti hepatosit juga dapat terinfeksi oleh SARS-CoV 20. Demikian juga Infeksi SARS-CoV atau MERS-CoV juga dilaporkan terdapat di dalam SSP, dimana tingkat ekspresi ACE2 atau DPP4 sangat rendah dalam kondisi normal.

Sekarang diketahui bahwa CoV tidak selalu terbatas pada saluran pernapasan dan mungkin juga menyerang SSP yang menyebabkan penyakit saraf. Kecenderungan neuroinvasif CoV seperti itu telah didokumentasikan hampir untuk semua betacoronavirus, termasuk SARS-CoV 1, MERS-CoV 11, HCoV-229E 16, HCoV-OC43 12, virus hepatitis tikus (MHV) 17, dan porcine hemagglutinating encephalomyelitis coronavirus (HEV).

2.1.4 Cara Virus Menginfiltrasi ke Dalam Sistem Saraf Pusat

Infeksi sistem saraf pusat (SSP) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Kim, 2008). Meskipun, SSP dilindungi oleh sawar fisiologis yang memisahkan aliran darah dan otak, beberapa patogen dapat menyerang otak (Nassif et al., 2002). Sawar darah otak (BBB) adalah sawar fisik, metabolisme dan transportasi dan dianggap sebagai bagian dari sistem yang sangat dinamis yang disebut unit neurovaskular (Kousik et al., 2012; Spindler dan Hsu, 2012; Wong et al., 2013).). BBB dibentuk oleh sel-sel endotel otak yang melapisi pembuluh darah mikro otak (Abbott et al., 2006). Sel-sel endotel yang berdekatan saling melekat kuat satu sama lain oleh berbagai jenis struktur perekat atau sambungan sel-ke-sel, yang disebut tight junctions (TJs), yang memastikan integritas BBB (Michiels, 2003). Berfungsinya otak tergantung pada interaksi fungsional sel endotel dengan sel lain di SSP, termasuk neuron, perisit, sel mast, dan glia. Traversal virus patogen melintasi BBB merupakan langkah penting untuk invasi SSP (Bencurova et al., 2011). Penetrasi virus patogen ke otak dapat menyebabkan disfungsi BBB, termasuk peningkatan permeabilitas, pleositosis, dan ensefalopati.

Virus patogen dapat melintasi BBB melalui paraseluler, transseluler, dan/atau dengan mekanisme “Trojan horse” (Kim, 2008). Jalur transseluler mengacu pada penetrasi patogen melalui sel penghalang tanpa bukti mikroorganisme di antara sel atau kerusakan intraseluler dari TJ. Jalur paraseluler ditandai dengan penetrasi mikroba antara sel penghalang dengan atau tanpa kerusakan TJ, sedangkan mekanisme "Trojan horse" melibatkan penetrasi mikroba dalam fagosit yang terinfeksi. Namun, sebagian besar virus patogen yang menembus BBB secara paraseluler atau dengan mekanisme “Trojan horse” dapat melintasinya juga secara transseluler (Kim, 2008; Pulzova et al., 2009). Mekanisme gangguan BBB yang dimediasi oleh masuknya virus paraseluler melibatkan perubahan ekspresi atau fosforilasi protein TJs, gangguan lamina basal, dan gangguan sitoskeleton

aktif. Implikasi langsung dari produk gen virus dalam gangguan BBB sangat jarang (misalnya human immunodeficiency virus 1).

Di antara agen virus yang dikenal dapat menyebabkan infeksi SSP adalah human immunodeficiency virus tipe 1, rhabdovirus (rabies), flavivirus yang berbeda (virus West Nile, virus ensefalitis Jepang, virus ensefalitis tick-borne, virus ensefalitis St. Luis atau virus ensefalitis Murray Valley), mouse adenovirus tipe 1, virus herpes simpleks, virus influenza, virus parainfluenza, reovirus, virus choriomeningitis limfositik, arbovirus, cytomegalovirus, virus gondongan, parvovirus B19, virus campak, virus leukemia sel T manusia, enterovirus, morbillivirus (virus Nipah dan Hendra), bunyaviruses, togaviruses dan lain-lain (Pulzova et al., 2009; Spindler dan Hsu, 2012).

Permeabilitas transseluler dan paraseluler dari BBB dapat dimodulasi oleh berbagai faktor, seperti faktor vasogenik, faktor pertumbuhan, sitokin dan kemokin, matriks metaloproteinase, radikal bebas, dan mediator lipid. Mekanisme yang digunakan oleh agen infeksius untuk mengkompromikan BBB bergantung pada faktor-faktor ini, dan dengan demikian cara penyeberangan BBB dan tingkat keparahan kerusakan sangat bervariasi. Dalam beberapa kasus, kerusakan BBB dapat disebabkan oleh produk mikroba saja, sedangkan pada sebagian besar kasus, beberapa faktor bertanggung jawab atas gangguan tersebut (Spindler dan Hsu, 2012). Di antara interaksi multifaktorial ini, interaksi protein-protein antara ligan patogen dan reseptor inang sangat penting untuk memicu proses translokasi, terutama melalui cara paraseluler dan transseluler (Bencurova et al., 2011).

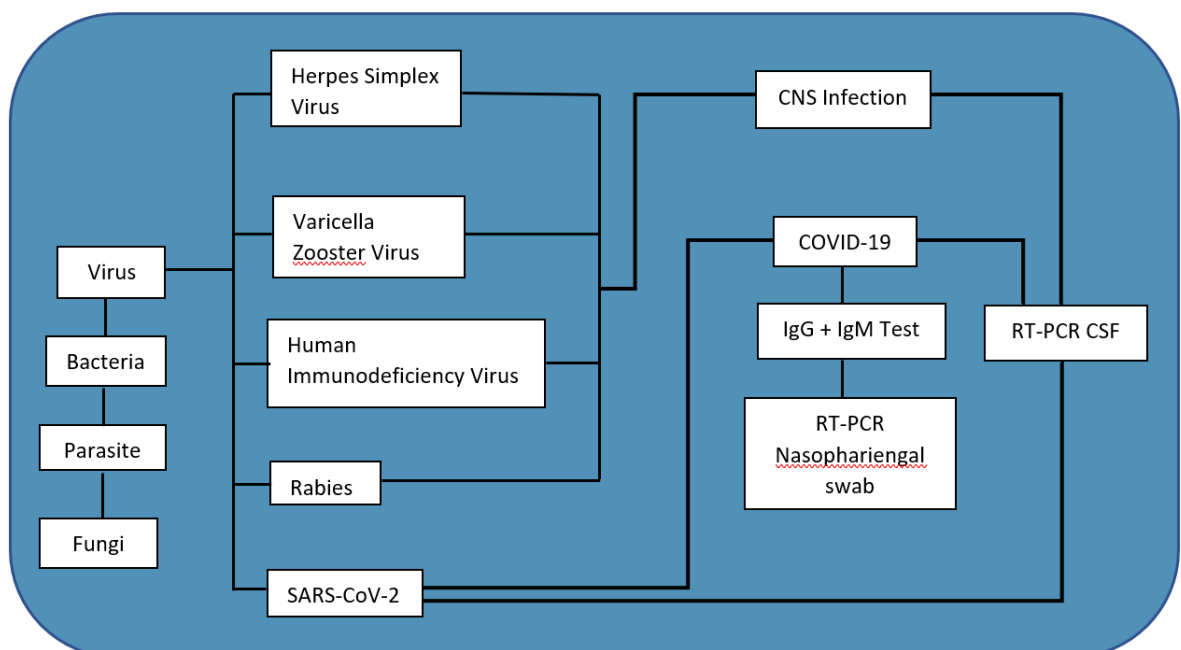
2.1.5 Penemuan Kasus

Hubungan antara coronavirus dan lesi demielinasi sistem saraf pusat (SSP) telah ditunjukkan sebelumnya. Namun, tidak ada kasus yang dijelaskan tentang hubungan antara

novel coronavirus (SARS-COV-2) dan penyakit demielinasi SSP sejauh ini. SARS-COV-2 sebelumnya terdeteksi dalam sampel cairan serebrospinal (CSF) pasien dengan ensefalitis. Namun, identitas virus tidak dikonfirmasi oleh sekuensing SARS-COV-2 yang terdeteksi di CSF.

Pada bulan juni tahun 2020 di Sao Paolo, Brasil, telah dilaporkan adanya kasus pasien wanita 42 tahun dengan gejala pernapasan ringan dan manifestasi neurologis yang sesuai dengan sindrom klinis terisolasi. Genom virus SARS-COV-2 terdeteksi dalam CSF dengan 99,74-100% kesamaan antara virus pasien dan sekuensnya di seluruh dunia. Laporan ini menunjukkan kemungkinan hubungan infeksi SARS-COV-2 dengan gejala neurologis penyakit demielinasi, bahkan tanpa adanya tanda-tanda infeksi saluran pernapasan atas yang relevan.

2.2 Kerangka Konsep



2.3 Hipotesis

Pemeriksaan RT-PCR untuk mendeteksi RNA SARS-CoV-2 dalam cairan serebrospinal dapat memberikan hasil negatif atau positif pada pasien COVID-19 terkonfirmasi.