



Tinjauan Pustaka

GANGGUAN FUNGSI MEMORI DAN EKSEKUTIF PADA PASIEN DENGAN COVID-19***IMPAIRED MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH COVID-19****Cut Tia Pahala**Dinas Kesehatan, Idi Rayeuk, Aceh Timur, 24442, Indonesia***Histori Artikel**Diterima:
4 Juni 2022Revisi:
24 Juni 2022Terbit:
27 Juni 2022**Kata Kunci***Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), COVID-19, Gangguan Eksekutif, Gangguan Memori***Korespondensi**Tel. 085275919555
Email:
pahala.cuttia@gmail.com**A B S T R A K**

Coronavirus merupakan keluarga besar virus pernapasan zoonosis yang dapat menyebabkan gejala flu musiman dan gagal napas yang terkait dengan peradangan berat pada saluran pernapasan bagian bawah. Patofisiologi kunci infeksi SARS-CoV-2 berkaitan dengan jalur masuk ke sistem saraf dan kontribusi relatif infeksi virus dan respons host terhadap kerusakan berikutnya seperti virus neurotropik lainnya. Penelitian yang dilakukan pada pasien ARDS yang mendapat manfaat dari ventilasi mekanis dan pernah mendapatkan sedasi serta blokade neuromuskuler, diantaranya 69% menunjukkan agitasi, 65% kebingungan, 67% tanda saluran kortikospinalis dan 33% sindroma diseksekutif.

A B S T R A C T

Coronaviruses are a large family of zoonotic respiratory viruses that can cause seasonal flu symptoms and respiratory failure associated with severe inflammation of the lower respiratory tract. The key pathophysiology of SARS-CoV-2 infection relates to the pathway of entry into the nervous system and the relative contribution of viral infection and host response to subsequent damage like other neurotrophic viruses. In a study conducted on ARDS patients who benefited from mechanical ventilation and who had received sedation and neuromuscular blockade, 69% showed agitation, 65% confusion, 67% corticospinal tract signs and 33% executive syndrome.

PENDAHULUAN

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular saluran napas yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Wuhan (Cina) merupakan tempat dimana Virus ini pertama kali terdeteksi. *World Health Organisation* pada tanggal 11 Februari 2020 mengumumkan bahwa "COVID-19" akan menjadi nama resmi dari penyakit ini. Pandemi global SARS-CoV-2 atau COVID-19 telah menyebabkan krisis perawatan kesehatan yang signifikan.¹ Profil penyakit ini dikenal sebagai penyebab utama penyakit berat pada populasi orang dewasa dan fokus bukti serta panduan pengobatan mencerminkan orang dewasa lebih dominan mengalami COVID-19.² *World Health Organisation* (WHO) telah menyatakan wabah koronavirus 2019–20 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC).¹ Gejala umum COVID-19 adalah demam, batuk kering, kelelahan dan dispnea, sedangkan gagal napas dan pneumonia berikutnya sering kali menyebabkan masalah dan rawat inap.³

Manifestasi neurologis semakin diidentifikasi pada pasien dengan COVID-19. Gejala yang paling sering ditemukan adalah sakit kepala, mialgia atau kehilangan bau dan indra perasa.⁴ Manifestasi ini dapat dianggap sebagai efek langsung dari virus pada sistem saraf pusat (SSP), penyakit yang

dimediasi oleh para-infeksi atau pasca infeksi, dan komplikasi neurologis dari efek sistemik COVID-19. Masuknya sel inang SARS-CoV-2 bergantung pada reseptor SARS-CoV ACE2. Hal ini menjadi kunci mengenai langkah pertama infeksi dan masuknya virus ke dalam sel.⁵

Pasien COVID-19 dilaporkan mengalami manifestasi neurologis sekitar 36,4% pada pasien dengan gejala berat.⁴ Beberapa penelitian multi center menggambarkan mialgia, sakit kepala, pusing, kebingungan dan kejang epilepsi.^{3,4} Kasus dari ensefalopati terkait COVID-19 ringan hingga sedang dan stroke telah dipublikasikan, mungkin karena keadaan prothrombotik dan proinflamasi dari infeksi COVID-19. Infeksi coronavirus pada SSP, proses inflamasi dan hipoksia serebral menyebabkan gangguan fungsi kognitif transien atau permanen.⁶

Aktivitas mental secara sadar disebut juga dengan fungsi kognitif seperti mengingat, berpikir, menggunakan bahasa dan belajar. Fungsi kognitif juga merupakan kemampuan dalam pemecahan masalah, pertimbangan, memori, atensi, serta kemampuan eksekutif seperti mengawasi, menilai, melakukan evaluasi dan merencanakan.⁷⁻⁹ Penelitian Beaud (2020) juga mendukung bahwa COVID-19 berat cenderung dikaitkan dengan defisit neurologis. Penelitian yang dilakukan pada pasien *Acute respiratory distress syndrome*

(ARDS) yang mendapat manfaat dari ventilasi mekanis dan pernah mendapatkan sedasi serta blokade neuromuskuler, diantaranya 69% menunjukkan agitasi, 65% kebingungan, 67% tanda saluran kortikospinalis dan 33% sindroma diseksekutif.¹⁰

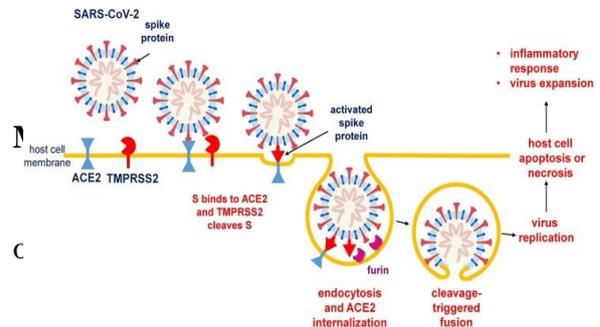
PATOFISIOLOGI COVID-19

Coronavirus merupakan keluarga besar virus pernapasan zoonosis yang dapat menyebabkan gejala flu musiman dan gagal napas yang terkait dengan peradangan berat pada saluran pernapasan bagian bawah. Komorbiditas seperti penyakit pernapasan, kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan usia lanjut dapat memperburuk manifestasi penyakit. Kasus infeksi COVID-19 sedang dan berat dapat menyebabkan pneumonia dengan kekeruhan halus pada scan tomografi komputer dada, edema paru dan akumulasi cairan pleura di paru-paru. Suplai oksigen invasif sangat dibutuhkan pada kasus yang berat.¹¹

Mekanisme molekuler yang tepat dari patogenesis yang dimediasi oleh COVID-19 masih dalam penelitian. Penelitian pada infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV menunjukkan beberapa manifestasi utama dari kelainan terkait COVID-19, serta mediator molekuler dan jalur pensinyalan yang terlibat. Genetik SARS-CoV-2 yang dirilis hampir bersamaan dengan kasus pertama yang dilaporkan menunjukkan bahwa itu termasuk dalam genus β -

coronavirus dengan 79,0% identitas nukleotida menjadi SARS-CoV dan 51,8% menjadi MERS-CoV.¹¹

Inokulasi SARS-CoV-2 pada sel epitel jalan napas manusia secara in vitro menyebabkan efek sitopatik dan berhentinya gerakan silia sel epitel yang mirip dengan efek sitopatik pada infeksi SARS-CoV. Langkah awal pada infeksi virus menunjukkan struktur kristal dari domain dari pengikat reseptor spike SARS-CoV-2 seperti SARS-CoV yang mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sel inang.¹¹ Adanya ACE2 pada membran sel sangat penting untuk virulensi virus karena sel HeLa yang kekurangan ACE2 resisten terhadap infeksi SARS-CoV-2.¹¹

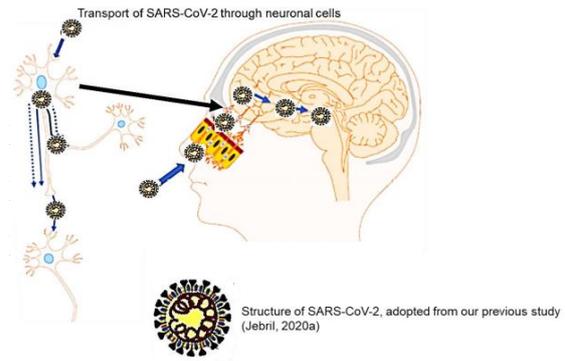


Gambar. 1 Representasi skematis interaksi SARS-CoV-2 dengan sel target¹¹

ACE2 diekspresikan di saluran pernapasan bagian atas dan bawah, terutama pada sel epitel alveolar paru, sel endotel arteri dan vena, serta enterosit usus kecil dan sel epitel di ginjal. Jantung, pankreas, testis dan otak juga terdeteksi adanya ekspresi ACE2. Makrofag CD169+ diinfeksi secara langsung oleh SARS-CoV-2 yang menempati jaringan pengekspres ACE2 di

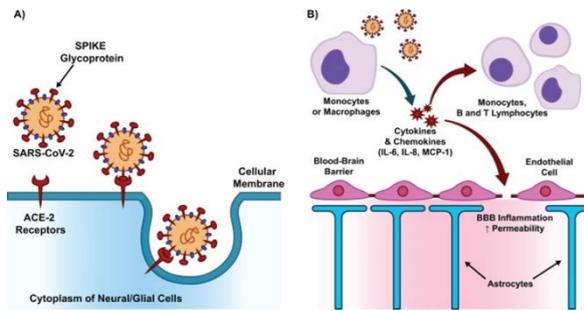
limpa dan LN, sehingga menyebabkan penipisan folikel getah bening, atrofi nodul limpa, hiperplasia histiosit dan pengurangan limfosit.¹¹ Infeksi virus pada makrofag dapat meningkatkan penyebaran virus dan memicu kerusakan pada organ imun seperti limpa dan LN. Data terbaru dari percobaan menggunakan kapsid SARS-CoV-2 atau infeksi virus hidup dari jalur sel T yang dikultur (MT-2 dan A3.01) memberikan bukti pertama bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel T. Kadar ekspresi ACE2 pada sel T tergolong rendah, sehingga CD147 dianggap memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel T.¹¹

Patofisiologi kunci infeksi SARS-CoV-2 berkaitan dengan jalur masuk ke sistem saraf yang berkontribusi relatif infeksi virus dan respons host terhadap kerusakan berikutnya seperti virus neurotropik lainnya. Masuknya virus ke otak melalui *olfactory bulb* yang merupakan satu-satunya bagian dari SSP yang tidak terlindungi oleh dura. Bagian ini merupakan salah satu jalur masuk SARS-CoV-2 ke SSP. Hal ini dapat dibuktikan dengan kejadian anosmia pada pasien COVID-19. Virus herpes simpleks menggunakan jalur masuk ini yang diperkirakan menjadi penyebab paling umum dari ensefalitis virus sporadis. Rute masuk alternatif adalah pembuluh darah yang melintasi *brain blood barrier*, setelah viraemia, atau melalui leukosit yang terinfeksi.¹²



Gambar. 2 Masuknya virus corona melalui **Bulbus Olfaktorius**¹³

Reseptor *Angiotensin converting enzyme* (ACE)-2 yang mengikat SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel didapat pada endotel pembuluh darah otak dan otot polos.¹⁴ SARS-CoV-2 bereplikasi dalam sel saraf *in vitro*. Kemungkinan penyebab langsung kerusakan di dalam sistem saraf perifer (SSP) adalah virus dan adaptif tubuh terhadap infeksi. Data sejauh ini tidak menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 atau virus corona sangat neurovirulen, tidak seperti virus herpes simplex, beberapa enterovirus, dan beberapa virus yang ditularkan melalui artropoda yang dapat menyebabkan kerusakan neuron yang masif.¹⁴ Bahan otopsi pasien yang mengalami ensefalopati beberapa minggu setelah datang dengan SARS menunjukkan edema, nekrosis saraf, dan hiperplasia gliosit yang luas.¹²



Gambar.3 Mekanisme manifestasi neurologis oleh SARS-CoV2, A) melalui reseptor ACE-2 dan B) melalui sindrom pelepasan sitokin¹⁵

Pewarnaan imunohistokimia menunjukkan bahwa SARS-CoV di otak dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin, monokin yang diinduksi oleh interferon gamma (dikenal sebagai MIG atau CXCL9), dan dengan infiltrasi monosit dan makrofag plus sel T. Temuan ini konsisten dengan masuknya virus SSP yang memicu infiltrasi sel kekebalan dan pelepasan sitokin dan kemokin, yang berkontribusi pada kerusakan jaringan.¹² Invasi jaringan virus tidak hanya bergantung pada keberadaan reseptor tertentu dan kemampuan untuk invasinya.¹⁵

Peradangan ini dimediasi oleh interleukin (IL-6 dan IL-8) yang dilepaskan oleh monosit dan makrofag untuk merangsang monosit lain dan limfosit B dan T, selain protein kemoatraktan monosit-1 (MCP-1), transmigrasi monosit melintasi BBB merupakan tanggung jawab kemokin. Riset terbaru terkait novel coronavirus telah menunjukkan sebagian besar gejala dapat dijelaskan oleh badai sitokin yang dipicunya, dan mengarah ke *systemic*

inflammatory response syndrome (SIRS) atau fenomena menyerupai SIRS.¹⁵

FUNGSI KOGNITIF

Atensi

Atensi adalah kemampuan untuk bereaksi atau memperhatikan satu stimulus dengan mampu mengabaikan stimulus lain yang tidak dibutuhkan. Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan aktivitas korteks sehingga mampu untuk fokus pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain yang tidak relevan. Konsentrasi adalah pemusatan pikiran untuk mempertahankan atensi dalam waktu yang sangat lama. Fungsi kognitif lainnya seperti bahasa, memori dan fungsi eksekutif, dapat dipengaruhi oleh gangguan atensi dan konsentrasi.⁷⁻⁹

Bahasa

Bahasa merupakan perangkat interaksi untuk berkomunikasi dan modal awal untuk membangun kemampuan fungsi kognitif. Pemeriksaan kognitif dan fungsi eksekutif akan mengalami kesulitan atau tidak dapat dilakukan jika terdapat gangguan bahasa. Terdapat 4 parameter dalam fungsi bahasa, yaitu: (1) kelancaran, yaitu kemampuan untuk membuat kalimat panjang dan ritme yang normal; (2) pemahaman, yaitu kemampuan untuk memahami suatu perkataan atau perintah; (3) pengulangan, yaitu kemampuan untuk mengulangi suatu pernyataan yang sudah diucapkan; dan (4) penamaan, yaitu kemampuan untuk

menamai suatu objek beserta bagian-bagiannya.⁷⁻⁹

Memori

Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan dan penyandian informasi, penyimpanan serta *recall*. Terdapat 3 tingkatan pada fungsi memori tergantung pada lamanya rentang waktu antara stimulus dengan recall, yaitu: (1) memori segera (*immediate memory*), rentang waktu hanya beberapa detik; (2) memori baru (*recent memory*), rentang waktu beberapa menit, jam, bulan bahkan dalam rentang waktu tahun; dan, (3) memori lama (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup.⁷⁻⁹

Amnesia merupakan gejala gangguan fungsi memori yang sangat sering dikeluhkan pasien. Amnesia anterograd adalah ketidakmampuan mempelajari materi baru setelah *brain insult*. Sedangkan amnesia pada yang terjadi sebelum *brain insult* adalah *amnesia retrograd*. Hampir semua pasien demensia menunjukkan masalah memori pada awal perjalanan penyakitnya. Tidak semua gangguan memori merupakan gangguan organik. Pasien depresi dan ansietas sering mengalami kesulitan memori.⁷⁻⁹

Visuospasial

Kemampuan visuospasial merupakan kemampuan konstruksional seperti menggambar atau meniru berbagai macam gambar (misal: lingkaran, kubus)

dan menyusun balok-balok. Menggambar jam sering digunakan untuk skrining kemampuan visuospasial dan fungsi eksekutif dimana berkaitan dengan gangguan di lobus frontal dan parietal. Semua lobus berperan dalam kemampuan konstruksi dan lobus parietal terutama hemisfer kanan berperan paling dominan.⁷⁻⁹

Fungsi eksekutif

Fungsi eksekutif dari otak didefinisikan sebagai suatu proses pemecahan masalah yang dilakukan seseorang secara kompleks. Proses ini meliputi kesadaran akan keberadaan suatu masalah, mengevaluasinya, menganalisa serta memecahkan / mencari jalan keluar suatu persoalan.⁷⁻⁹

GANGGUAN FUNGSI MEMORI DAN EKSEKUTIF PADA PASIEN COVID-19

COVID-19 berat cenderung dikaitkan dengan defisit neurologis. Riset ini dilakukan pada pasien ARDS yang mendapat manfaat dari ventilasi mekanis dan pernah mendapatkan sedasi serta blokade neuromuskuler, diantaranya 69% menunjukkan agitasi, 65 % kebingungan, 67% tanda saluran kortikospinalis dan 33% sindroma diseksekutif.¹⁰ Manifestasi neurologis dapat dibagi lagi menjadi sistem saraf pusat (sakit kepala, pusing, perubahan sensorium, ensefalitis ataksia, stroke, dan kejang) dan sistem saraf tepi (cedera otot rangka dan keterlibatan saraf tepi termasuk

hiposmia dan hipogeusia) simtomatologi.^{17,18}

Gambaran neurologis juga terkadang dapat mendahului gejala pernapasan yang khas, tetapi sejauh ini sindrom neurokognitif akibat COVID-19 belum mendapat perhatian yang memadai. Sebuah tinjauan literatur menunjukkan setidaknya satu laporan secara eksplisit mengacu pada sindrom diseksekutif pada 14 dari 39 pasien (36% dari kasus). Namun, beberapa makalah merujuk pada disorientasi dan kesulitan atensi yang menunjukkan sindrom diseksekutif.^{17,18} Penyebab yang mendasari gejala terkait dengan COVID-19 ini terlibat dalam potensi gangguan jangka panjang saat ini tidak sepenuhnya dipahami dan multifaktorial.¹⁹

Faktor ini termasuk infeksi virus langsung di sistem saraf, respons inflamasi sistemik terhadap virus, iskemia serebrovaskular akibat disfungsi endotel atau koagulopati berat, ARDS, penggunaan ventilasi invasif dan sedasi bersama dengan efek samping obat yang digunakan untuk mengobati COVID-19, dan disfungsi organ perifer. SARS-CoV-2 menyerupai coronavirus lainnya yang menunjukkan neurotropisme tertentu. Dua metode potensial untuk penyebaran intrakranial coronavirus telah dihipotesiskan dimana invasi terjadi secara hematogen langsung dan naik secara retrograde melalui serabut saraf perifer dari saluran pernapasan bagian

atas. SARS-CoV-2 menggunakan protein SPIKE yang terletak pada permukaannya untuk mengikat reseptor ACE2 pada sel inang mamalia.¹⁹

Reseptor ACE2 diekspresikan secara luas di neuron dan sel glial. Ada bukti kematian neuron setelah infeksi otak oleh SARS-CoV-1 melalui bola penciuman pada model hewan. Hanya ada sedikit bukti infeksi otak langsung terkait COVID-19. Hasil dari pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) sampel cairan serebrospinal (CSS) yang dilakukan pada beberapa kasus COVID-19 dengan manifestasi neurologis negatif untuk SARS-CoV-2. Data neuropatologi kasus COVID-19 jarang tersedia dan sebagian besar menunjukkan perubahan hipoksia dan lesi demielinasi. Serangkaian otopsi di Jerman mendeteksi viral load SARS-CoV-2 di otak di sepanjang ginjal, hati, jantung dan darah, meskipun dalam tingkat yang lebih rendah di sistem pernapasan.¹⁹

Infeksi sistemik yang berat mungkin juga terlibat dengan memicu respons peradangan saraf yang dapat meningkatkan kerusakan jaringan otak berikutnya, bahkan tanpa adanya infeksi otak langsung. Virus dapat memicu respons host yang diperburuk dan tidak teratur yang melibatkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF dan IL-6. Respons yang berlanjut dapat menciptakan keadaan peradangan sistemik yang mengakibatkan gangguan

sawar darah-otak, kerusakan sel saraf dan glia dalam gejala sisa jangka panjang pada orang selamat. Bukti terkini terkait SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa biasanya pasien terkena dampak paling berat menunjukkan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi. Peradangan sistemik kronis juga telah ditemukan sebagai salah satu mekanisme patogen yang mendasari penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer.¹⁹

Peradangan yang terkait dengan infeksi virus secara signifikan memperburuk patologi terkait tau dan mengakibatkan gangguan memori spasial. Hipokampus merupakan wilayah yang termasuk dalam pembentukan memori, sehingga menjadi area yang sangat rentan pada infeksi virus pernapasan, seperti yang ditunjukkan pada model hewan. Penurunan jangka pendek dalam pembelajaran yang bergantung pada hipokampus dan pengurangan potensi jangka panjang dengan penurunan memori spasial yang diamati pada tikus terinfeksi virus influenza. Temuan sitokin proinflamasi, penurunan kapasitas sel mikroglia untuk fagosit β -amiloid dapat dikaitkan dengan akumulasi plak amiloid yang menjadi bagian ciri penyakit Alzheimer.¹⁹

Alel gen APOE- ϵ 4 merupakan faktor risiko genetik terkuat pada penyakit Alzheimer dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi dan mortalitas akibat COVID-

19, meskipun mekanisme biologis yang terlibat pada hubungan ini masih belum diketahui. Namun, ekspresi ACE2 di jaringan otak mid-frontal pada pasien Alzheimer lebih sedikit, terutama pada mereka yang membawa alel APOE ϵ 4, dan penurunan ini berkorelasi negatif dengan A β dan kelainan tau terfosforilasi. Penulis berpendapat bahwa APOE- ϵ 4 dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi virus dan neurodegenerasi di tingkat sel yang terinfeksi oleh virus atau dalam tingkat perbaikan setelah kerusakan disebabkan oleh HSV1. Infeksi virus dapat menjadi faktor yang memperburuk degenerasi saraf individu dengan varian genetik yang rentan.¹⁹

Ensefalopati sering ditemukan dalam kasus infeksi COVID-19. Ensefalopati umumnya dikaitkan dengan gangguan kognitif, termasuk gangguan fungsi eksekutif. Informasi sebelumnya menunjukkan bahwa sebagian banyak kasus infeksi COVID-19 dikaitkan dengan sindrom disfungsi eksekutif. *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) merupakan manifestasi paru-paru dapat menyebabkan gangguan kognitif jangka panjang. Sebuah studi menunjukkan bahwa orang yang selamat dari ARDS, terutama mereka yang telah menggunakan ventilasi mekanis dapat mengalami gejala neurokognitif dalam jangka panjang.^{17,18}

Kerusakan struktural, seperti lesi iskemik atau hipoksemik pada hipokampus, ganglia basal atau lesi serebelum serta atrofi otak (khususnya hipokampus) atau gangguan konektivitas fungsional sering terjadi pada penderita ARDS dapat menyebabkan disfungsi kognitif. Atrofi otak sebelumnya dapat memberikan hasil yang lebih buruk seperti yang ditunjukkan untuk risiko mengembangkan delirium dan gangguan kognitif pada ARDS karena etiologi lain. Atrofi *substansia alba* dan *substansia grisea* yang tidak merata didapat pada pemeriksaan MRI yang kemungkinan besar mencerminkan kondisi sebelumnya dan dikaitkan dengan gangguan kognitif pada empat pasien. Atrofi otak tidak selalu menyebabkan gangguan kognitif dan sebaliknya, gangguan kognitif juga muncul tanpa kelainan pencitraan, seperti pada penelitian non-COVID-19 sebelumnya.¹⁰

Limbik dan struktur otak terkait seperti hipokampus dan ganglia basal mengandung lebih banyak enzim dalam respons inflamasi daripada area lain. Hal ini menyebabkan peningkatan risiko pengembangan defisit dalam proses neurokognitif seperti memori, atensi dan emosi. Pasien dengan hipoksia kronis akibat penyakit paru-paru dapat memiliki kinerja yang buruk pada tes atensi, fungsi eksekutif dan kecepatan proses.⁶ Gangguan kognitif berkorelasi dengan beratnya penyakit paru

dan mendukung diagnosis ensefalopati tipe subkortikal.^{6,20}

Gangguan kognitif akibat kerusakan otak yang didapat merupakan penyebab umum keluhan di unit neurologis, karena menyebabkan kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, termasuk kesulitan kerja dengan dampak fungsional dan emosional yang besar tidak hanya untuk pasien itu sendiri tetapi juga pada lingkungan keluarga mereka.⁶ Lebih dari sepertiga pasien menunjukkan bukti gangguan kognitif saat keluar dari ICU, terutama dalam bentuk sindrom diseksekutif ditandai dengan kurangnya atensi, disorientasi dan gerakan yang tidak terorganisir dengan baik sebagai respons terhadap perintah. Gangguan fungsi eksekutif (sindroma diseksekutif) biasanya dikaitkan dengan kelainan yang terjadi pada lobus frontal.⁶

Sindrom diseksekutif diantaranya adalah gangguan dalam kontrol perhatian, kesulitan dalam perencanaan, abstrak, kontrol perilaku, dan orientasi. Gangguan dalam kognisi dan perilaku umumnya memang dapat ditemukan pada pasien paska rawatan COVID-19.²¹ Karakteristik khusus dari sindrom diseksekutif bergantung pada lokasi, perluasan, dan sisi patologi. Gangguan dalam fungsi eksekutif telah didokumentasikan dalam berbagai kondisi, termasuk kelainan pada subkortikal, gangguan perkembangan saraf, gangguan

kejiwaan seperti depresi dan skizofrenia, dan penyalahgunaan zat. Disfungsi eksekutif juga ditemukan pada demensia, cedera kepala traumatis, dan kondisi lain yang berhubungan dengan kelainan otak difus.^{17,18}

KESIMPULAN

Riset yang dilakukan pada pasien ARDS yang mendapat manfaat dari ventilasi mekanis dan pernah mendapatkan sedasi serta blokade neuromuskuler, diantaranya 69% menunjukkan agitasi, 65% kebingungan, 67% tanda saluran kortikospinalis dan 33% sindroma diseksekutif. Lebih dari sepertiga pasien menunjukkan bukti gangguan kognitif saat keluar dari ICU, terutama dalam bentuk sindrom diseksekutif yang ditandai dengan kurangnya atensi, disorientasi dan gerakan yang tidak terorganisir dengan baik sebagai respons terhadap perintah.

DAFTAR REFERENSI

1. World Health Organization (WHO). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.*; 2020.
2. ICM Anaesthesia COVID-19. Paediatric tracheostomy and tracheostomy long-term ventilated care during the COVID-19 pandemic. Latest Update.
3. Huang C; Wang Y; Li X; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10334):497–506.
4. Mao L; Jin H; Wang M; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online 2020.
5. Hoffmann H, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.
6. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behav Immun*. Published online 2020.
7. Benjamin J; Sadock M. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9 ed. Lippincot Williams Wilkins; 2009.
8. Louis ED; Mayer SA; Rowland LP. *Merritt's neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
9. Daroff RB, Gerald MF, Joseph J, et al. *Bradleys Neurology in Clinical Practice*. 6 ed. Medical E-book. Elsevier; 2012.
10. Beaud V, Herbette SC, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online 2020.
11. Gubernatorova EO, GOrshkova EA, Polinova AI, et al. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*.

- 2020;53:13–24.
12. Ellul MAE, Benjamin L, Singh B, Lant S. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783.
13. Jebril NMT. Viral encephalitis associated with COVID-19: a review of the literature and two cases. *SSRN Electron J.* Published online 2020.
14. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (80-)*. 2020;367:1444–1448.
15. Alomari SO, Mrad ZA, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198.
16. Squire LR, Wixted JT. The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:259–288.
17. Ardilla A. Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1377–1378.
18. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, et al. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care.* 2020;32(2):667–671.
19. Lana SA, Marque M, Ruiz A, et al. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:369–375.
20. Victor M; Ropper AH, Ropper AH, Samuel MA, Klein JP, et al. *Adams and Victor's Principle of Neurology.* 10 ed. McGraw-Hill Education; 2019.
21. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3).