



ISSN 2745-8687



Review Articles

Sanus Medical Journal

DOI 10.22236/sanus.v2i2.7452

Received: August, 2021

Accepted: August, 2021

Published online: August, 2021

# Kejadian Delirium pada Pasien Penderita Covid-19 dan Kemungkinan Perburukannya menjadi Gejala Demensia

Gea Pandhita S<sup>a,b</sup>, Abdul Gofir<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta, Indonesia

<sup>b</sup> Departemen Epidemiologi dan Biostatistika, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta, Indonesia

<sup>c</sup> Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Keperawatan, dan Kesehatan Masyarakat, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, Indonesia

## Kata kunci

Delirium, Covid-19, Demensia, Dementia, Cognitive Impairment

## Abstrak

Delirium merupakan suatu sindrom neurobehavioral (perubahan perilaku terkait gangguan neurologis) yang disebabkan oleh gangguan sementara aktivitas neuron (sel saraf otak) sebagai akibat sekunder dari gangguan sistemik.

Prevalensi delirium pada pasien yang dirawat inap di rumah sakit cukup tinggi. Kejadian delirium lebih tinggi pada pasien dengan kasus kritis dan pada pasien penderita Covid-19. Kejadian delirium pada pasien dengan kasus kritis yang dirawat di rumah sakit adalah sekitar 31,8%. Angka kejadian ini meningkat menjadi sekitar 55% pada penderita Covid-19.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terdapat mekanisme patofisiologi delirium pada pasien penderita Covid-19 yang serupa dengan kejadian delirium pada pasien non-Covid-19.

Bukti epidemiologi menunjukkan keterkaitan kejadian delirium pada pasien non-Covid-19 dengan kejadian demensia beberapa periode waktu setelahnya (Probabilitas sekitar 30%).

Bukti radiologis dan patologi anatomi juga menunjukkan adanya proses patologis di otak akibat Covid-19 yang dapat mengakibatkan gangguan saraf otak ireversibel dan berkontribusi pada penurunan kognitif jangka panjang. Hal-hal tersebut menunjukkan kemungkinan besar dapat terjadi keterkaitan antara kejadian delirium yang dialami pasien penderita Covid-19 dengan kejadian demensia di masa mendatang.

© 2021 SMJ, Jakarta



## Pendahuluan

Delirium merupakan suatu sindrom neurobehavioral (perubahan perilaku terkait gangguan neurologis) yang disebabkan oleh gangguan sementara aktivitas neuron (sel saraf otak) sebagai akibat sekunder dari gangguan sistemik. Fenomenologi delirium biasanya dicirikan oleh 5 domain utama, yaitu: defisit kognitif, defisit atensi, disregulasi ritme sirkadian, disregulasi emosional, dan perubahan fungsi psikomotor. Mekanisme kejadian delirium utamanya adalah akibat terjadinya disfungsi neurotransmitter serta kerusakan konektivitas jaringan otak yang mengakibatkan variabilitas dalam integrasi dan pemrosesan informasi sensorik dan respon motorik.<sup>1</sup>

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders pada edisi kelima telah menetapkan kriteria diagnostic untuk delirium. Diagnosis delirium dapat ditegakkan apabila antara lain memenuhi kriteria: (1) Terdapat gangguan pemusatan perhatian (misalnya penurunan kemampuan mempertahankan fokus) dan gangguan kewaspadaan (misalnya penurunan orientasi terhadap lingkungan), (2) gangguan ini berkembang pada periode waktu yang tidak lama (biasanya beberapa jam sampai beberapa hari) dengan keparahan yang fluktuatif, (3) terdapat gangguan kognitif (seperti penurunan daya ingat, visuospasial, bahasa atau persepsi), (4) gangguan-gangguan tersebut tidak terjadi sebagai akibat kondisi medis yang sudah ada sebelumnya, dan tidak terkait dengan keparahan penurunan kesadaran seperti koma, dan (5) terdapat bukti dari anamnesis, pemeriksaan fisik, atau pemeriksaan penunjang bahwa gangguan tersebut sebagai konsekuensi dari kondisi medis yang dialami.<sup>2</sup>

## Epidemiologi

Prevalensi delirium pada pasien yang dirawat inap di rumah sakit cukup tinggi. Suatu penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh K. Gibb dkk (2020) menunjukkan bahwa prevalensi kejadian demensia di ruangan rawat inap umum di rumah sakit adalah sekitar 23%. Angka prevalensi, insidensi, dan okurensi ini relatif tetap dari tahun 1980 sampai dengan tahun 2021, sebelum terjadi pandemi Covid-19.<sup>3</sup>

Kejadian delirium lebih tinggi pada pasien dengan kasus kritis dan pada pasien penderita Covid-19. Carrie Arnold (2020) menyampaikan bahwa pada pasien dengan kasus kritis yang dirawat di rumah sakit, kejadian delirium adalah sekitar 31,8%. Angka kejadian ini meningkat menjadi sekitar 55% pada penderita Covid-19.<sup>4</sup> Gabriel A. de Erausquin dkk (2021) bahkan mengungkapkan bahwa angka insidensi mencapai 84% pada pasien Covid-19 yang dirawat di ICU, dengan dua pertiganya mengalami delirium tipe hiperaktif.<sup>5</sup>

## Patofisiologi, Faktor Risiko, dan Penatalaksanaan

Beberapa peneliti telah mencoba mengungkapkan mekanisme utama terjadinya delirium. Jo Ellen Wilson dkk (2020) mengemukakan bahwa kejadian delirium diawali dengan adanya pemicu sistemik. Beberapa pemicu yang sering

mendahului kejadian delirium adalah adanya inflamasi sistemik akut, hipoksemia, gangguan hemodinamik, serta gangguan metabolik dan elektrolit.

Beberapa pemicu tersebut selanjutnya dapat mengakibatkan terjadinya gangguan neurotransmitter di otak, terutama aktivitas kolinergik. Terjadi peningkatan stimulasi dari tegmentum ke thalamus, yang selanjutnya akan meningkatkan stimulasi daerah-daerah korteks serebri. Gangguan neurotransmitter ini dapat diperberat dengan adanya penggunaan obat-obat tertentu seperti golongan sedative GABAergik, antikolinergik dan antihistamin.

Akibat selanjutnya pada mikroglia (terutama apabila sudah terdapat proses patologik degeneratif sebelumnya), akan meningkatkan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan ROS, sehingga mengakibatkan terjadinya disfungsi dan injury neuronal. Astrosit juga akan mengalami gangguan (terutama apabila sudah terdapat proses patologik degeneratif sebelumnya), akan terjadi peningkatan sekresi kemokin, terjadi peningkatan infiltrasi sel-sel inflamasi perifer ke otak, dan penurunan support metabolik untuk fungsional saraf otak. Terjadi juga gangguan vaskuler (terutama apabila sebelumnya telah ada disfungsi endotel dan sawar darah otak), akan terjadi cedera lebih lanjut pada endotel dan sawar darah otak, gangguan interkoneksi neurovaskular, dan disfungsi mikrovaskular. Selanjutnya mengakibatkan insufisiensi metabolik. Semua kejadian tersebut berkontribusi pada terjadinya disfungsi neuronal akut dan disintegrasi jaringan di otak sehingga mengakibatkan terjadinya delirium (Gambar 1).<sup>6</sup>

Berdasarkan mekanisme tersebut, beberapa peneliti mengemukakan beberapa kemungkinan mekanisme yang mendasari kejadian delirium pada pasien penderita Covid-19. Gabriel A. de Erausquin dkk (2021) menyampaikan kemungkinan terdapat empat mekanisme yang mendasari, yaitu:

### (1) Ensefalopati primer

Hal ini terkait invasi virus secara langsung intracerebral. Invasi virus tersebut dapat melalui transfer trans-sinaptik melintasi neuron yang terinfeksi di saraf splancnic, masuk melalui saraf olfaktorius, infeksi endotel vaskular, migrasi leukosit melintasi sawar darah otak, dan/atau melalui konjungtiva.

### (2) Ensefalopati sekunder

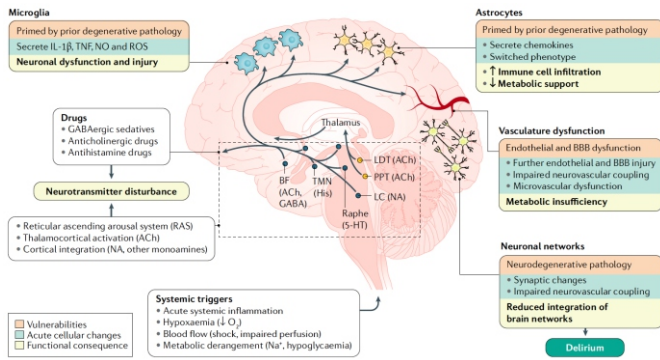
Hal ini terkait respon neuro-inflamasi terhadap SARS-Cov-2. Kejadian ini akan mengakibatkan terjadinya cedera pada astrosit, aktivasi mikroglia dan astrosit yang memicu inflamasi saraf otak, serta kematian sel saraf otak.

### (3) Respon sistemik yang dimediasi sistem imun

Hal ini terlihat dari adanya pelepasan masif sitokin, kemokin, dan signal-signal inflamasi yang memicu terjadinya disfungsi sawar darah otak.

### (4) Komplikasi independen

Beberapa hal yang terkait antara lain adalah adanya hipoksemia, sepsis, hipoperfusi, gangguan metabolik berat, dan efek samping obat-obat tertentu.



Gambar 1. Mekanisme utama terjadinya delirium (Jo Ellen Wilson dkk, 2020)

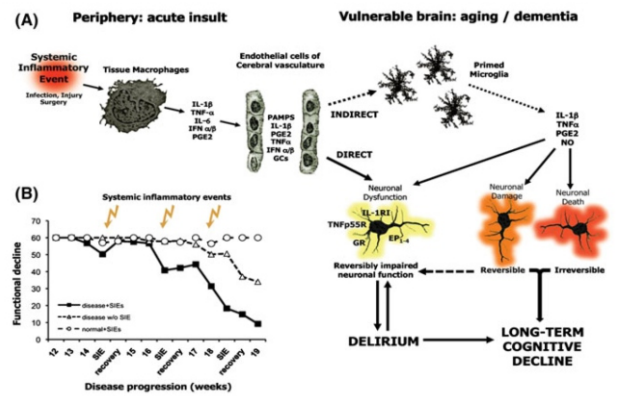
Penelitian-penelitian terhadap pasien penderita Covid-19 juga mencoba mengidentifikasi faktor-faktor apa saja yang dapat meningkatkan risiko kejadian delirium pada pasien penderita Covid-19 yang dirawat di rumah sakit. Brenda T Pun dkk (2021) mengemukakan beberapa faktor yang meningkatkan risiko kejadian delirium pada pasien penderita Covid-19. Faktor-faktor tersebut adalah: pasien lansia, perokok atau alkoholik, penggunaan ventilator mekanik infasif, penggunaan obat-obat vasopressor, penggunaan restraint, penggunaan infus opioid kontinyu, penggunaan obat anti-psikotik, serta ketiadaan kontak dengan keluarga dan kerabat.

Berdasarkan penelitian-penelitian yang ada, dibuat singkatan yang mempermudah identifikasi faktor risiko kejadian delirium pada pasien penderita Covid-19. Brenda Truman (2020) mengusulkan singkatan F-COVID sebagai panduan untuk identifikasi faktor risiko tersebut. F-COVID terdiri atas: Family (and lack of visitation), Clotting problems, Oxygenation issues, Virus itself, Immobilization, dan Drugs (misal: benzodiazepines).

Penatalaksanaan delirium pada pasien penderita Covid-19 dipandu dengan menggunakan singkatan DR. DRE, yaitu Disease Remediation, Drug Removal, dan Environmental factors. (1) Disease Remediation dengan cara mengatasi kondisi yang mendasarinya (misalnya: sepsis, pembekuan darah terkait COVID, gagal jantung kongestif, penyakit paru obstruktif kronik), (2) Drug Removal dengan cara meminimalkan penggunaan obat-obatan yang berisiko meningkatkan kejadian delirium dan menggunakan obat penenang yang lebih ringan (misalnya menggunakan *Spontaneous Awakening Trials* [SATs] dan *Spontaneous Breathing Trials* [SBTs], menghindari benzodiazepin), serta (3) Environmental factors dengan cara mengkondisikan suasana lingkungan pasien seperti di rumah (misalnya, memobilisasi pasien, mengkondisikan pasien tidur pada waktu yang tepat, penggunaan alat bantu dengar dan kacamata pada pasien yang memerlukan, mengurangi kebisingan, memungkinkan kunjungan keluarga secara virtual atau tatap muka).<sup>7</sup>

### Kejadian Demensia Pasca-Delirium

Beberapa peneliti mengungkapkan bahwa terdapat keterkaitan antara kejadian delirium pada pasien yang mengalami rawat inap di rumah sakit, dengan kejadian demensia beberapa tahun kemudian.



Gambar 2. Hipotesis mekanisme kejadian demensia pasca-delirium (José R. M, 2017)

Terry E. Goldberg dkk (2020) pada suatu kajian meta-analisis mengemukakan bahwa pada pasien non-Covid yang mengalami delirium saat perawatan di rumah sakit, memiliki probabilitas sekitar 30% untuk mengalami demensia di kemudian hari. Daniel H. J. Davis dkk (2012) dan P.P. Pandharipande dkk (2013) juga menyampaikan bahwa pasien non-Covid yang mengalami delirium saat perawatan di rumah sakit, akan memiliki risiko penurunan fungsi kognitif lebih besar di kemudian hari dibandingkan pasien yang tidak delirium. Semakin lama pasien non-Covid mengalami delirium saat perawatan di rumah sakit, semakin tinggi risiko mengalami penurunan fungsi kognitif di kemudian hari.<sup>8,9,10</sup>

Beberapa mekanisme diduga mendasari kejadian demensia pasca-delirium. Salah satu yang banyak dijadikan rujukan adalah hipotesis neuroinflamasi (Gambar 2). José R. Maldonado (2017) mengemukakan bahwa peristiwa inflamasi sistemik akan memicu pelepasan mediator inflamasi oleh makrofag jaringan dan sel endotel pembuluh darah otak. Mediator ini dapat mempengaruhi fungsi saraf secara langsung atau melalui aktivasi sel mikroglia, yang juga biasa terlibat pada mekanisme penyakit neurodegeneratif atau penuaan.

Mediator inflamasi dapat menyebabkan gangguan fungsi saraf yang reversibel, seperti pada kasus delirium. Namun demikian mediator inflamasi ini juga mungkin mungkin mengakibatkan gangguan fungsi saraf yang ireversibel dan berkontribusi pada penurunan kognitif jangka panjang, atau dapat menyebabkan kematian neuron dan berkontribusi pada akumulasi kerusakan dan beban neuropatologis. Selain itu, inflamasi sistemik secara berturut-turut yang menginduksi disfungsi akut, secara progresif akan mengakibatkan potensi penurunan reversibilitas dan juga berkontribusi pada perkembangan kecacatan permanen.<sup>11</sup>

Hasil otopsi terhadap pasien yang meninggal dunia akibat Covid-19 juga menemukan beberapa perubahan pada otak pasien penderita Covid-19 yang serupa dengan hipotesis neuroinflamasi tersebut. Andrew C. Yang, dkk (2021) mengemukakan bahwa dari hasil otopsi ditemukan beberapa gambaran patologis di otak akibat respon terhadap infeksi virus Covid-19 yang menunjukkan terdapat inflamasi yang kuat dan sirkuit otak yang terganggu. Temuan ini menyerupai gambaran patologis yang telah lama diketahui ditemukan pada penyakit Alzheimer atau penyakit neurodegeneratif lainnya.

Perubahan patologis di otak pada penderita Covid-19 tersebut, antara lain adalah: (1) terdapat tanda-tanda inflamasi yang menunjukkan bahwa sel penghalang pleksus koroid

mengalami dan meneruskan inflamasi dari perifer ke otak, serta menunjukkan bahwa sel T perifer menyusup ke parenkim. (2) terdapat komunikasi neuron yang tidak normal. Sinyal sinaptik dari neuron di korteks serebri lebih terpengaruh pada Covid-19. (3) terdapat proses neurodegenerasi kronis. Ditemukan mikroglia terkait penyakit Covid-19 dan subpopulasi astrosit yang serupa dengan keadaan patologis yang terdapat pada penyakit neurodegeneratif.<sup>12</sup>

## Kesimpulan

Beberapa temuan yang telah dipaparkan di atas menunjukkan bahwa terdapat mekanisme patofisiologi delirium pada pasien penderita Covid-19 yang serupa dengan kejadian delirium pada pasien non-Covid-19. Bukti epidemiologi menunjukkan keterkaitan kejadian delirium pada pasien non-Covid-19 dengan kejadian demensia beberapa periode waktu setelahnya (Probabilitas sekitar 30%). Dikemukakan juga bukti radiologis dan patologi anatomi adanya proses patologis di otak akibat Covid-19 yang dapat mengakibatkan gangguan saraf otak ireversibel dan berkontribusi pada penurunan kognitif jangka panjang. Hal-hal tersebut menunjukkan kemungkinan besar dapat terjadi keterkaitan antara kejadian delirium yang dialami pasien penderita Covid-19 dengan kejadian demensia di masa mendatang.

Oleh karena itu, penting untuk selalu dilakukan identifikasi faktor risiko kejadian delirium pada setiap pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit, perlu penanganan delirium yang adekuat, dan perlu monitoring (pemeriksaan rutin) status kognitif pasien pasca mengalami Covid-19, terutama yang memiliki riwayat delirium.

## Referensi

1. Maldonado JR, 2017. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. Nov;33(11):1428-1457. doi: 10.1002/gps.4823. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278283
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Kate Gibb, Anna Seeley, Terry Quinn, Najma Siddiqi, Susan Shenkin, Kenneth Rockwood, Daniel Davis, 2020. *Age Ageing*. Apr; 49(3): 352–360. Published online 2020 Apr 2. doi: 10.1093/ageing/afaa040
4. Carrie Arnold, 2020. The Link Between Delirium and Dementia, *Nature*, 588(7836):22-24
5. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, Brugha TS, Seshadri S, CNS SARS-CoV-2 Consortium, 2021. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement*. Jun;17(6):1056-1065. doi: 10.1002/alz.12255. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399270
6. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW, 2020. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. Nov 12;6(1):90. doi:10.1038/s41572-020-00223-4. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 1;6(1):94. PMID: 33184265
7. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Vallejo de la Cueva A, van der Jagt M, Navarro Casado R, Leal Sanz P, Orhun G, Ferrer Gómez C, Núñez Vázquez K, Piñero Otero P, Taccone FS, Gallego Curto E, Caricato A, Woien H, Lacave G, O'Neal HR Jr, Peterson SJ, Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP; COVID-19 Intensive Care International Study Group, 2021. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):239-250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X. Epub 2021 Jan 8. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 27;: PMID: 33428871; PMCID: PMC7832119.
8. Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, Sulkava R, MacLulich AM, Brayne C, 2012. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. Sep;135(Pt 9):2809-16. doi: 10.1093/brain/aws190. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879644; PMCID: PMC3437024
9. P.P. Pandharipande, T.D. Girard, J.C. Jackson, A. Morandi, et al., for the BRAIN-ICU Study Investigators, 2013. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness, *N Engl J Med*;369:1306-16
10. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V, 2020. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. Nov 1;77(11):1373-1381. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2273. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1452. PMID: 32658246; PMCID: PMC7358977
11. Maldonado JR, 2017. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Nov;33(11):1428-1457. doi: 10.1002/gps.4823. Epub, Dec 26. PMID: 29278283
12. Yang AC, Kern F, Losada PM, Agam MR, Maat CA, Schmartz GP, Fehlmann T, Stein JA, Schaum N, Lee DP, Calcuttawala K, Vest RT, Berdnik D, Lu N, Hahn O, Gate D, McNerney MW, Channappa D, Cobos I, Ludwig N, Schulz-Schaeffer WJ, Keller A, Wyss-Coray T, 2021. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021 Jul;595(7868):565-571. doi: 10.1038/s41586-021-03710-0. Epub, Jun 21. PMID: 34153974