

Review Literatur : Manifestasi Neuro-Oftalmologis Pada Covid-19

Nadia Ayu Destianti, Antonia Kartika, Rusti Hanindya Sari, Dianita Veulina Ginting,
Prettyla Yollamanda

Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo, Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Pandemi yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* mempengaruhi sistem kesehatan dengan lingkup yang sangat luas. Infeksi bervariasi dari asimtomatis hingga mengancam jiwa. *Corona Virus Disease 19 (COVID-19)* juga ditemukan memiliki banyak manifestasi diluar sistem pernafasan dan pencernaan, diantaranya manifestasi neuro-oftalmologis termasuk paresis syaraf kranial, sindrom *Miller Fisher* dan *Guillain-Barre*, dan Neuritis Optik. Penelusuran literatur dilakukan melalui mesin pencari *google scholar* dan *sciencedirect.com* menggunakan kata kunci manifestasi neuro-oftalmologis dari COVID-19. Kemudian sebanyak 8 literatur yang memenuhi kriteria dilakukan review. Banyak spekulasi mengenai patofisiologi penyakit neuro-oftalmologis yang diinduksi COVID-19. Kemungkinan utama termasuk neurotropisme virus langsung, atau efek tidak langsung imunologis dan neurovaskular. Dengan banyaknya laporan tentang presentasi neuro-oftalmologis pada pasien dengan infeksi COVID-19, kemungkinan hubungan antara SARS-COV-2 dan penyakit neuro-oftalmologis harus dipertimbangkan ketika melakukan pemeriksaan terkait gangguan neuro-oftalmologis yang disertai dengan tanda-tanda infeksi COVID-19.

Kata kunci: coronavirus, covid-19, neuro-oftalmologi

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, virus corona baru, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2)* muncul di panggung internasional, pertama kali didokumentasikan di Wuhan, Cina.¹ Virus SARS-CoV-2 menyebabkan pandemi global penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang ditemukan memiliki konsekuensi yang luas dan banyak manifestasi sistemik.^{2,3}

Selain manifestasi saluran pernafasan dan gastrointestinal, manifestasi neurologis juga umum terjadi pada mereka yang terinfeksi COVID-19. Dalam penelitian retrospektif yang dilakukan di Wuhan, Cina, dari 214 pasien yang terinfeksi, 36,4% memiliki tanda dan gejala sistem saraf termasuk sakit kepala, pusing, hipogeusia, hiposmia, kerusakan otot, stroke iskemik dan perdarahan. Terdapat juga beberapa kasus perkembangan

sindrom *Guillain-Barre* yang terkait dengan infeksi COVID-19.¹

Manifestasi okular yang terkait dengan infeksi covid-19 juga telah didokumentasikan dalam literatur. Kemerahan, iritasi serta nyeri mata merupakan gejala yang umum ditemukan dan didokumentasikan dengan baik bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19 dapat mengalami konjungtivitis folikular. Kelainan pada retina juga telah diidentifikasi, pada laporan kasus oleh Marinho et al., sebanyak 12 orang menunjukkan lesi hiper-reflektif pada lapisan sel ganglion dan lapisan *inner plexiform*. Mengingat kemampuan SARS-COV-2 dapat mempengaruhi sistem saraf, disimpulkan bahwa virus juga dapat bermanifestasi dengan tanda dan gejala neuro-oftalmologis.¹

Ulasan ini akan fokus pada manifestasi neuro-oftalmologis dari COVID-19 yang

telah didokumentasikan dalam literatur sejauh ini.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan termasuk dalam penelitian kepustakaan atau kajian literatur (*literature review*) yang dilakukan dengan mengumpulkan, mengevaluasi meninjau dan menganalisis dengan kritis gagasan, pengetahuan maupun temuan yang tertulis pada sebuah literatur yang berorientasi akademik. Data yang digunakan dalam penelitian kepustakaan ini merupakan data-data sekunder. Data tersebut didapatkan bukan dari pengamatan secara langsung, melainkan dari hasil penelitian yang sudah dikerjakan oleh peneliti terdahulu.

Penelusuran literatur berupa artikel ilmiah yang dipublikasi pada mesin pencari *google scholar* dan *sciencedirect.com* menggunakan kata kunci yang telah dipilih,

yakni : *neuro-ophtalmologic manifestation of COVID-19* atau manifestasi neurooftalmologis dari COVID-19. Telaah literatur ini menggunakan jurnal-jurnal yang telah memenuhi beberapa kriteria diantaranya diterbitkan pada rentang tahun 2012 - 2022 yang menggunakan Bahasa Indonesia maupun Bahasa Inggris, jenis artikel penelitian asli / orisinal, dan tersedia dalam *full-text* (teks penuh) dengan format pdf dengan tema jurnal mengenai manifestasi neurooftalmologis pada COVID-19. Semua studi yang relevan di review berdasarkan *Level of Evidence* yang dikembangkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 2011*. Didapatkan 8 jurnal *full-text* yang paling relevan untuk direview. Artikel-artikel yang direview diringkas dalam Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan Artikel

No.	Penulis	Tahun	Desain Studi	Evidence Level	Kasus
1.	Pascual, dkk	2020	Laporan Kasus	4	Panuveitis dan Optik Neuritis
2.	Zhou, dkk	2020	Laporan Kasus	4	Optik Neuritis
3.	Faucher, dkk	2020	Laporan Kasus	4	Neuropati syaraf kranial III
4.	Fitzpatrick, dkk	2021	Laporan Kasus	4	Parese syaraf kranial III
5.	Oliveira, dkk	2020	Laporan Kasus	4	Parese syaraf kranial IV
6.	Falcone, dkk	2020	Laporan Kasus	4	Parese syaraf kranial VI
7.	Dinkin, dkk	2020	Laporan Kasus	4	<i>Miller Fisher Syndrome</i>
8.	Ortiz, dkk	2020	Laporan Kasus	4	<i>Miller Fisher Syndrome</i> (2 kasus)

HASIL

Total sebanyak 8 laporan kasus yang melaporkan 9 pasien yang mengalami manifestasi neurooftalmologis berkaitan dengan covid-19, dengan diagnosis optik neuritis sebanyak 2 pasien, neuropati syaraf kranial 4 pasien dan Sindrom Miller-Fisher 3 pasien. Presentasi klinis, pemeriksaan pencitraan dan laboratorium, dan data demografi disajikan dalam tabel 2. Dari 9 kasus yang disajikan, mayoritas kasus adalah laki-laki sebanyak 88.9% dengan median usia 39 tahun. Sebanyak 8 dari 9 kasus mengalami manifestasi gejala neurooftalmologis setelah terdiagnosis

COVID-19. Sedangkan satu pasien mengalami manifestasi neurooftalmologis 10 hari sebelum terdiagnosis COVID-19.

Diagnosis COVID-19 dibuat dengan pemeriksaan RT-PCR untuk SARS-CoV-2 dengan apus nasofaring pada semua kasus. Manifestasi neurooftalmologis yang paling banyak dialami adalah diploopia dan gangguan gerak bola mata pada 7 pasien, diikuti gangguan tajam penglihatan dan ptosis pada 2 pasien. Pemeriksaan MRI dilakukan pada 6 dari 9 pasien dengan ekspertise adanya *enhancement* nervus optikus dan okulomotor, *arterial microectasia*, *scattered non-specific T2*,

vaskulitis sistem vertebro-basiler, dan atrofi otot rektus lateral OS. Terapi yang diterima berupa *hydroxychloroquine* (3 pasien), immunoglobulin intravena (2 pasien), dan

kortikosteroid (3 pasien). Lama waktu penyembuhan bervariasi dari 3 sampai 60 hari dengan median 14 hari.

Tabel 2. Karakteristik Demografi dan Presentasi Klinis Pasien COVID-19 dengan manifestasi neuro-oftalmologis

Data Demografi dan Presentasi Klinis	Jumlah (n=9)
Karakteristik Pasien	
Usia: tahun, median (cakupan)	39 (21-69)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	8 (88.9 %)
Perempuan	1 (11.1 %)
Karakteristik Presentasi Klinis	
Hasil PCR COVID-19 positif	9
Onset manifestasi NO*: hari, median (cakupan)	+4 ((-10) - (+14))
Gejala Neuro-oftalmologis	
Gangguan tajam penglihatan	2
RAPD (+)	2
Diplopia	7
Gangguan gerak bola mata	7
Ptosis	2
MRI	
Tidak dilakukan	3
Dilakukan	6
<i>Enhancement</i> nervus optikus	1
<i>Arterial microectasia</i>	1
<i>Scattered non-specific T2</i>	1
Vaskulitis sistem vertebrobasiler	1
Atropi otot rektus lateral OS	1
<i>Enhancement</i> nervus okulomotor	1
Penyembuhan : hari, median (cakupan)	14 (3-60)
Terapi	
<i>Hydroxychloroquine</i>	3
IVIG	2
Kortikosteroid	3

* sejak timbul gejala covid-19. PCR = *Polymerase Chain Reaction*, NO = Neuro-Oftalmologi, RAPD = *Relative Afferent Pupillary Defect*, MRI = *Magnetic Resonance Imaging*, OS = *Oculi Sinistra*, IVIG = *Intra-Venous Immuno-Globulin*.

PEMBAHASAN

Manifestasi neurologis pada COVID-19 dilaporkan semakin meningkat.⁴ Terdapat beberapa studi kasus yang melaporkan hubungan antara COVID-19 dan manifestasi neuro-oftalmologis. Pada review literatur ini, berdasarkan beberapa laporan kasus, kami menyajikan data tentang karakteristik klinis manifestasi neuro-oftalmologis pasien yang terjangkit COVID-19.

Temuan neuro-oftalmologis yang terkait dengan COVID-19 diantaranya neuritis optik dan mielitis, sindrom *Guillain-Barre*, sindrom *Miller-Fisher*, dan neuropati syaraf kranial seperti kelumpuhan CN III, CN IV atau CN VI. Kondisi neurologis ini mungkin berhubungan dengan hipoksia, iskemia, dan/atau inflamasi. Respon imunologis terhadap antigen saraf perifer juga dapat menyebabkan demielinasi dan cedera saraf.⁵

Terdapat beberapa laporan neuritis optik pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 tanpa riwayat penyakit autoimun atau demielinasi sebelumnya. Salah satunya yaitu seorang pria 26 tahun kehilangan penglihatan bilateral, pertama berdampak pada mata kirinya, dan mata kanan 3 hari kemudian. Sebelum kehilangan penglihatannya, pasien mengalami nyeri pergerakan mata bilateral, batuk kering, mati rasa pada telapak kaki, dan rasa tidak nyaman pada leher saat fleksi ke depan. Didapatkan hasil positif untuk PCR SARS-COV-2 dan anti-MOG (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*). MRI otak dan orbit mengungkapkan peningkatan saraf optik bilateral dan hiperintensitas T2 yang tidak merata di medula spinalis setingkat toraks atas dan servikal bawah. Cairan serebrospinal (CSF) dites negatif untuk SARS-COV-2.⁶ Kasus neuritis optik terkait antibodi MOG dalam kasus COVID-19 ini adalah contoh sindrom demielinasi parainfeksi dengan penyakit virus prodromal. Virus belum diisolasi dari cairan serebrospinal pasien yang menunjukkan bahwa virus mungkin tidak terlibat secara langsung, tetapi mungkin merupakan gangguan yang dimediasi oleh kekebalan. Ada kemungkinan bahwa di masa depan, lonjakan kondisi neurologis demielinasi dapat terlihat, dipicu oleh infeksi virus.³

Kelainan nervus kranial, termasuk anosmia dan hypogeusia, telah dilaporkan terkait dengan COVID-19, dan merupakan salah satu dari gejala infeksi COVID-19. Berdasarkan temuan ini, diduga bahwa bulbus olfaktorius dapat berfungsi sebagai titik masuk SARS-CoV-2 ke dalam sistem saraf. Meskipun kurang umum, terdapat laporan kelumpuhan saraf okulomotor, trochlear, dan abducens yang terisolasi pada pasien COVID-19.

Kelumpuhan nervus okulomotor kiri parsial terisolasi (gangguan adduksi dan supraduksi mata kiri tanpa ptosis atau

midriasis) dilaporkan pada pria 21 tahun tanpa komorbiditas lain, yang berkembang 16 hari setelah gejala pernapasan dengan hasil tes reaksi berantai polimerase (PCR) positif untuk SARS-CoV-2. MRI menunjukkan beberapa mikroektasia arteri, tetapi tidak ada keterlibatan saraf okulomotor.⁷ Kasus berikutnya seorang pria 67 tahun tanpa penyakit penyerta medis yang mengalami kelumpuhan saraf okulomotor tanpa keterlibatan pupil 4 hari setelah didiagnosis dengan COVID-19. MRI otak hanya menunjukkan perubahan mikrovaskular nonspesifik, kelumpuhan saraf sembuh total dalam 2 bulan.⁸

Parese nervus troklearis dialami seorang pria kulit putih 69 tahun dengan riwayat hipertensi, sebelas hari setelah timbul gejala COVID-19, pasien terbangun dengan sakit kepala yang memburuk dan onset akut diplopia binokular. Pemeriksaan neurologisnya konsisten dengan parese saraf troklearis bilateral. Hasil tes PCR positif COVID-19. MRI dengan angiografi dan pencitraan dinding pembuluh darah menunjukkan temuan yang konsisten dengan vaskulitis sistem vertebrobasilar dan inti nervus troklearis. Diplopia pasien membaik setelah pemberian metilprednisolon intravena (IV) selama 5 hari.⁹ Kasus berikutnya seorang pria sehat 32 tahun, dengan diplopia horizontal binokular 3 hari setelah gejala infeksi saluran pernapasan bagian atas yang semakin memburuk. Pasien dinyatakan positif SARS-CoV-2, pencitraan MRI juga menunjukkan atrofi rektus lateral kiri yang konsisten dengan denervasi otot.¹⁰

Hampir semua pasien dengan parese saraf kranial mengalami gejala infeksi saluran pernapasan atas beberapa hari sebelum timbulnya diplopia. Hipotesis saat ini termasuk invasi virus langsung dan cedera sistem saraf atau jalur autoimun dan neuroinflamasi tidak langsung.¹¹ Kecepatan pemulihan tampaknya cepat: 1 pasien dengan parese CN III pulih dalam 1

minggu, sementara pasien lainnya pulih dalam 2 bulan; pasien dengan vaskulitis sistem saraf pusat dan paresis CN IV bilateral pulih dalam 5 hari; dan pasien dengan paresis CN VI dilaporkan mengalami pemulihan yang cepat dalam 14 hari setelah onset gejala. Hal ini sebanding dengan rata-rata kecepatan pemulihan dari anosmia dan ageusia yaitu 3 minggu, menunjukkan persamaan patofisiologi yang mendasarinya.¹²

Sindrom Miller-Fisher dialami seorang pria 36 tahun dengan riwayat strabismus infantil datang dengan diplopia, ptosis dan midriasis mata kiri, depresi dan adduksi yang terbatas, konsisten dengan kelumpuhan parsial saraf okulomotor kiri. Pasien juga memiliki defisit abduksi bilateral yang menunjukkan kelumpuhan saraf abducens, hiporefleksia dan hipestesia ekstremitas bawah, dan *gait ataxia*. Empat hari sebelumnya pasien dinyatakan positif COVID-19. Hasil MRI menunjukkan pembesaran dan *enhancement* saraf okulomotor kiri. Pasien dirawat di rumah sakit karena dugaan sindrom Miller Fisher (MFS) dan mendapatkan imunoglobulin intravena selama 3 hari dan hydroxychloroquine selama 5 hari. Defisit neurologisnya telah membaik saat pulang.¹³

Dua kasus lainnya yang terkait dengan MFS dan COVID-19 adalah seorang pria berusia 50 tahun yang dengan hasil PCR positif untuk SARS-CoV-2. Pemeriksaan neurologis menunjukkan oftalmoplegia internuklear kanan, anosmia, ageusia, ataksia, dan kehilangan refleks tendon dalam pada ekstremitas atas dan bawah yang berkembang 5 hari setelah demam, malaise, sakit kepala dan batuk. Pasien di tes positif untuk antibodi gangliosida anti-GD1b, daripada anti-GQ1b, yang lebih sering dikaitkan dengan MFS dan menerima imunoglobulin intravena selama 5 hari. Dua minggu setelah perawatan pasien pulang dengan pemulihan

neurologis yang hampir lengkap.¹⁴ Kasus berikutnya terjadi pada laki-laki 39 tahun yang didiagnosis polineuritis kranialis dan COVID-19 dengan paresis saraf abducens bilateral, ageusia, dan hilangnya refleks tendon dalam. Pasien mendapatkan acetaminophen dan memiliki resolusi gejala yang lengkap 2 minggu kemudian. Dari 3 kasus yang dijelaskan, semuanya mengembangkan gejala neurologis setelah timbulnya gejala virus saluran pernapasan atas, dalam kisaran 3 hari hingga 1 minggu.

Semua memiliki hasil yang baik meskipun terdiagnosis dengan COVID-19. Diduga kasus MFS ini mewakili respons imun yang serupa dengan kasus MFS pascaviral lainnya karena mimikri molekuler dari protein COVID-19. Jangka waktu yang singkat antara timbulnya gejala COVID-19 dan MFS dapat disebabkan oleh dugaan permulaan infeksi yang kurang tepat karena masa inkubasi antara infeksi SARS-CoV-2 dan munculnya gejala pernapasan seringkali tanpa gejala.

Terdapat banyak spekulasi mengenai patofisiologi terjadinya kelainan neurooftalmologi yang disebabkan oleh COVID-19. Kemungkinan utama termasuk neurotropisme virus secara langsung, atau efek tidak langsung yang melibatkan proses imunologis dan neurovaskular. *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), reseptor fungsional utama untuk SARS-CoV-2 terdapat pada beberapa organ manusia, termasuk sistem persyarafan dan otot skeletal.¹⁵

Berdasarkan pemahaman ini, terdapat kemungkinan bahwa SARS-CoV-2 bekerja langsung pada jaringan saraf, meskipun bukti definitif yang ada masih kurang. SARS-CoV-2 dapat memasuki otak melalui berbagai rute, termasuk secara hematogen, dengan menginfeksi pleksus koroid atau lapisan meningen, atau melalui penyebaran melalui saraf olfaktorius.¹⁶ Terdapat kemungkinan

bahwa respon imunologis yang tidak berkontribusi pada kelainan neurologis yang diamati pada pasien yang terinfeksi juga.¹⁴

Selain itu, terdapat upregulasi atau kesalahan respon imun adaptif. Sebagai contoh, pada dua pasien dengan penyakit neuro-oftalmologis onset baru yang dilaporkan oleh Gutierrez-Ortiz dkk, hasil pemeriksaan CSF negatif untuk SARSCOV-2, menunjukkan bahwa virus mungkin tidak secara langsung menyebabkan ensefalitis tetapi adanya antibodi GD1b-IgG dalam kasus sindrom *Miller Fisher* mendukung hipotesis cedera yang dimediasi sistem imun.¹⁴ Laporan sindrom Miller Fisher/Guillain-Barre serta neuritis optik terkait MOG-antibodi dalam konteks SARS-COV-2 menunjukkan bahwa virus memiliki potensi untuk merangsang produksi autoantibodi.⁶ Penelitian tentang mekanisme gejala neurologis yang diinduksi COVID-19 masih terus berlanjut.

KESIMPULAN

Pemahaman tentang patogenesis, dan manifestasi klinis COVID-19 masih terbatas dan terus berkembang. Dengan banyaknya laporan tentang presentasi neuro-oftalmologis pada pasien dengan infeksi COVID-19, ada kemungkinan bahwa diagnosis neuro-oftalmologis lainnya juga terkait dengan infeksi COVID-19. Meskipun demam dan disfungsi sistem pernapasan sering ditemukan, besar kemungkinan bahwa infeksi COVID-19 dapat berdampak pada berbagai sistem tubuh termasuk sistem neuro-oftalmologis. Diperlukan lebih banyak studi *cohort* dan *case-control* untuk mengkonfirmasi hubungan epidemiologis ini.

Meskipun mungkin tidak terkait dengan infeksi SARS-CoV-2, penyedia layanan kesehatan harus tetap menganggapnya sebagai manifestasi potensial dari infeksi

COVID-19 dan berhati-hati saat menemui pasien yang menunjukkan temuan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020;31(November 2020):6.
2. Devin Betsch M, Paul R. Freund M, MSc, FRCSC. Neuro-Ophthalmologic Manifestations of Novel Coronavirus. *Advances in Ophthalmology and Optometry* 2021;6:14.
3. Mrityika Sen, Santosh G Honavar, Namrata Sharma, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophtalmology* 2021. 2021;69:12.
4. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Frontiers in Neurology.* 2020;11.
5. Leung EH, Fan J, Jr HWF, Albin TA. Ocular and Systemic Complications of COVID-19: Impact on Patients and Healthcare. *Clinical Ophtalmology.* 2022;16:13.
6. Zhou SM, Jones-Lopez ECM, Soneji DJM, PhD; , Azevedo CJM, MPH; , Patel VRM, FRCSC. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *Journal of Neuro-Ophtalmology.* 2020;40(3):5.
7. Faucher A, Rey P-A, Aguadisch E, Degos B. Isolated post SARS-CoV-2 diplopia. *Journal of Neurology.* 2020;267:2.
8. Fitzpatrick JCM, Comstock JMM, Longmuir RAM, Donahue SPM, PhD; , Fitzpatrick JMM, Bond JBIM. Cranial Nerve III Palsy in the Setting of COVID-19 Infection. *Journal of Neuro-Ophtalmology.* 2021;41(3):2.
9. OLIVEIRA RdMeCd, SANTOS DH, OLIVETTI BC, TAKAHASHI JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Images in Neurology.* 2020:2.

10. Falcone MM, Rong AJ, Salazar H, Redick DW, Falcone S, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2020;24(4):2.
11. K. Vonck, I. Garrez, V. De Herdt, D. Hemelsoet, G. Laureys, R. Raedt, et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *European Journal of Neurology*. 2020;27(8):10.
12. Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(18):6.
13. Marc Dinkin, Virginia Gao, Joshua Kahan, Sarah Bobker, Marialaura Simonetto, Paul Wechsler, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020;95(5):3.
14. Consuelo Gutiérrez-Ortiz, Antonio Méndez-Guerrero, Sara Rodrigo-Rey, Eduardo San Pedro-Murillo, Laura Bermejo-Guerrero, Ricardo Gordo-Mañas, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):5.
15. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):8.
16. Yan-Chao Li, Wan-Zhu Bai, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020:4.