

Profil Nyeri Kepala pada penderita Covid-19 di RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi

Fitriani Tri Rahayu¹, Tranggono Yudo Utomo²

1. Dokter RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi
2. Staff Pengajar Departemen Neurologi FK UKI Jakarta
2. Spesialis Saraf RSUD Dr. Dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi

ABSTRAK

Pendahuluan: SARS-CoV-2 atau COVID-19 merupakan wabah baru yang menjadi *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC). Nyeri kepala merupakan manifestasi yang paling sering, memiliki heterogenitas tinggi, dapat muncul pertama dan sebagai gejala tunggal. Nyeri kepala dapat menjadi perhatian dini terhadap identifikasi dini infeksi, namun hingga saat ini tidak ada data sistematis dari karakteristik nyeri kepala akibat COVID-19.

Tujuan: Untuk mengetahui frekuensi dan karakteristik nyeri kepala pada pasien COVID-19

Metode: Studi *cross-sectional* pada pasien COVID-19 dengan keluhan nyeri kepala di Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* menggunakan data sekunder rekam medis periode Oktober-Desember tahun 2020.

Hasil: Dari 69 pasien dengan keluhan nyeri kepala terkonfirmasi COVID-19, mayoritas adalah perempuan (62%) dan kelompok usia terbanyak 40-60 tahun (71%). Nyeri kepala terkait COVID-19 pada sebagian besar pasien adalah nyeri kepala bilateral (49,28%), intensitas sedang (52,17%), dan bersifat menekan/mengikat (40,56%).

Kesimpulan: Nyeri kepala terkait COVID-19 adalah keluhan yang sering ditemui di Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid dengan lokasi nyeri paling banyak pada daerah temporal, intensitas nyeri sedang dan bersifat nyeri menekan/ mengikat.

Kata Kunci: COVID-19, profil, dan nyeri kepala

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 or COVID-19 is a new outbreak that has become the *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC). Headache is the most frequent manifestation, has high heterogeneity, can appear early and as a single symptom. Headache can be an early concern for early identification of infection, but to date there are no systematic data on the characteristics of headache due to COVID-19.

Aim: To study the frequency and characteristics of headaches in COVID-19 patients.

Method: A cross-sectional study of headache due to COVID-19 infection was conducted in the Emergency Department Neurology Hospital dr. Chasbullah Abdulmajid. The sampling technique was total sampling using secondary data from medical records in October-December 2020.

Result: Of the 69 confirmed COVID-19 with headache, the majority was women (62%) and the largest age group was 40-60 years (71%). The characteristic of headaches associated with COVID-19 was bilateral (49.28%), moderate-intensity (52.17%), and tightening/pressing (40.56%).

Conclusion: Headache is a very prevalent COVID-19 symptom among patients presenting to the emergency room in dr. Chasbullah Abdulmajid Hospital and most located in temporal region, moderate pain intensity, with tightening/pressing sensation.

Keywords: COVID-19, profile, and headache

Pendahuluan

Selama 6 minggu pertama dekade baru, SARS-CoV-2, yang dikenal sebagai COVID-19 telah menyebar dari Republik Rakyat China ke 20 negara lain. Pada 30 Januari 2020 menyusul rekomendasi dari *Emergency Committee*, Dirjen WHO (*World Health Organization*) menyatakan bahwa wabah tersebut merupakan *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC).¹

Secara global, ada 108.153.741 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, termasuk 2.381.295 kematian, dilaporkan ke WHO.² Di Indonesia ada 1,223,930 kasus terkonfirmasi, tren nasional masih menunjukkan arah naik³ dan masuk dalam kategori *community transmission*⁴, dimana orang telah terinfeksi virus di suatu daerah, termasuk beberapa orang yang tidak yakin bagaimana atau di mana mereka tertular.⁵ Mengenai penularannya, *viral load* pada *index cases* adalah pendorong utama penularan SARS-CoV-2.⁶

Studi menunjukkan bahwa COVID-19 memiliki banyak gejala seperti demam, nyeri kepala, anosmia, batuk, kelelahan dan dyspnea.^{7,8} Nyeri kepala, terutama yang baru timbul pada pasien yang tidak menderita kondisi ini, harus menjadi perhatian dini terhadap kemungkinan terinfeksi COVID-19.⁹ Beberapa studi dan

tinjauan menekankan bahwa gejala neurologi paling umum adalah nyeri kepala, diikuti dengan demam tinggi. Selain itu, nyeri kepala juga dapat muncul sebagai gejala tunggal dan pertama yang muncul dari infeksi COVID-19. Nyeri kepala yang timbul pada pasien COVID-19 sebanyak 10,9 % dan memiliki heterogenitas yang tinggi.¹⁰ Nyeri kepala yang dialami bisa seperti migraine, atau dengan karakter nyeri kepala yang tidak biasa, umumnya sangat intens dan difus.^{11,12}

Dalam sebuah studi observasioanl dan serial kasus, nyeri kepala terkait COVID-19 dideskripsikan sebagai nyeri dengan onset akut, biasanya muncul dengan manifestasi yang berbeda dengan riwayat nyeri kepala sebelumnya^{6,9}. Namun, tidak ada data sistematis dari karakteristik nyeri kepala akibat COVID-19 hingga saat ini. Permasalahan lainnya yakni efek atau dampak psikologis dari COVID-19 dapat menyebabkan beban nyeri kepala yang lebih besar, diikuti dengan permasalahan isolasi pada pasien dan masalah ini masih belum diinvestigasi dengan baik.

Oleh karena itu, pertanyaan mendetail mengenai klinis nyeri kepala pada pasien yang berada di instalansi gawat darurat merupakan langkah penting dalam

mengidentifikasi dengan tepat adanya infeksi pada sebagian pasien.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai frekuensi dan karakteristik nyeri kepala terkait COVID-19 sehingga bisa menjadi langkah awal untuk diagnosis dan tatalaksana pada pasien covid-19

Metode

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* yang diperoleh dari data sekunder rekam medik penderita COVID-19 yang datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD dr. Chasbullah Abdulmadjid Kota Bekasi periode Oktober-Desember tahun 2020. Penelitian ini menggunakan metode *total sampling*, dengan kriteria inklusi: semua pasien terdiagnosis COVID-19 dan terkonfirmasi positif SARS-CoV-2, *compos mentis*, tidak memiliki riwayat gangguan neurologi, dan memiliki rekam medis lengkap. Data diekstraksi dan dianalisis berdasarkan frekuensi usia, jenis kelamin, dan karakteristik klinis. Penggunaan rekam medis dalam penelitian ini telah sesuai dengan regulasi rumah sakit serta kerahasiaan identitas subjek dijamin.

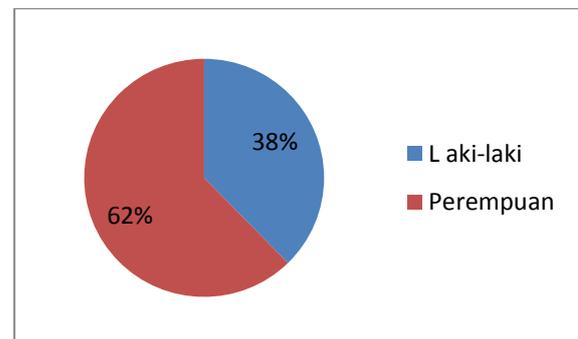
Hasil

Didapatkan data sebanyak 69 pasien kemudian dilakukan penilaian dan analisis. Semua pasien memiliki gejala respirasi (seperti batuk dan sesak ringan) dan telah dilakukan konfirmasi melalui RT-PCR dan swab orofaringeal yang positif terhadap SARS-CoV-2. Tidak ada pasien yang mengalami gangguan kesadaran maupun adanya tanda meningeal atau neurologis

focal. Pasien tidak menjalani pemeriksaan CT scan kepala, MRI, maupun analisis CSF (cairan serebrospinal) karena tidak menunjukkan adanya tanda bahaya (*warnin sign*) untuk komplikasi neurologis COVID-19.

Distribusi Jenis Kelamin

Proporsi tertinggi pasien dengan infeksi COVID-19 dengan klinis nyeri kepala adalah perempuan sebanyak 43 orang (62%) sedangkan pasien laki-laki 26 orang (38%). Distribusi proporsi berdasarkan jenis kelamin di atas dapat dilihat pada **Gambar 1.**

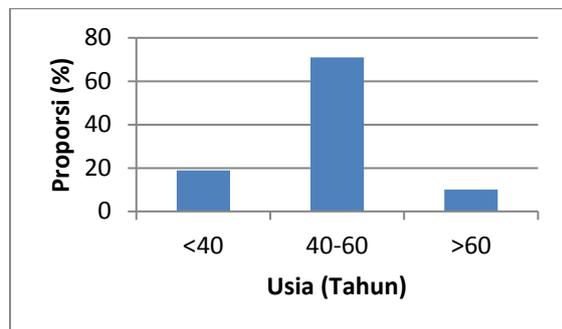


Gambar 1. Distribusi Proporsi Pasien COVID-19. Berdasarkan Jenis Kelamin. Diketahui bahwa perempuan merupakan mayoritas penderita infeksi COVID-19 dengan keluhan nyeri kepala (62%).

Distribusi Usia

Dari 69 pasien COVID-19, proporsi tertinggi berada pada kelompok usia 40-60 tahun sebanyak 49 orang (71%), diikuti oleh kelompok usia <40 tahun sebanyak 13 orang (18,84%) dan proporsi terendah berada pada kelompok usia >60 tahun sebanyak 7 orang (10,14%). Distribusi

proporsi berdasarkan usia di atas dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Distribusi Proporsi Pasien COVID-19 Berdasarkan Usia. Diketahui bahwa kelompok usia 40-60 tahun merupakan kelompok dominan penderita infeksi COVID-19 dengan klinis nyeri kepala (71%).

Distribusi Karakteristik Nyeri Kepala

Sebanyak 69 orang dengan infeksi COVID-19 memiliki gejala nyeri kepala. Nyeri kepala akibat infeksi COVID-19 memiliki berbagai manifestasi klinis baik dari lokasi, intensitas nyeri, dan sifat nyerinya. Untuk lebih mengetahui proporsi dari masing-masing pada **Tabel 1** disajikan data karakteristik dari nyeri kepala terkait COVID-19.

Tabel 1. Karakteristik Nyeri Kepala Terkait COVID-19

| Karakteristik | (n=69) |
|--------------------------------|-------------|
| Onset nyeri kepala | 2 hari |
| Tidak ada riwayat nyeri kepala | Ya |
| Lokasi nyeri kepala | |
| Frontal | 13 (18,84%) |
| Temporal | 15 (21,74%) |
| Parietal | 5 (7,25%) |
| Oksipital | 2 (2,89%) |
| Nyeri bilateral | 34 (49,28%) |

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Intensitas nyeri kepala | |
| Ringan | 2 (2,89%) |
| Sedang | 36 (52,17%) |
| Berat | 31 (44,92%) |
| Sifat nyeri kepala | |
| Berdenyut | 15 (21,74%) |
| Menekan /mengikat | 28 (40,56%) |
| Menusuk (<i>stabbing</i>) | 2 (2,89%) |
| Mual (<i>nausea</i>) | 14 (20,29%) |
| Muntah (<i>vomiting</i>) | 5 (7,25%) |
| Fotofobia | 3 (4,35%) |
| Fonofobia | 2 (2,89%) |

Nyeri kepala pada COVID-19 umumnya muncul selama 2 hari dengan lokasi nyeri paling banyak pada daerah temporal (15%), intensitas nyeri sedang (52,17%) dan bersifat nyeri menekan/ mengikat (28%).

Pasien melaporkan adanya nyeri kepala pada hari kedua gejala. Lokasi nyeri kepala terbanyak adalah nyeri bilateral, dialami oleh 34 pasien (49,28%) dan lokasi nyeri daerah oksipital adalah paling jarang, ditemukan hanya pada 2 orang (2,89%).

Intensitas nyeri kepala paling sering adalah intensitas sedang pada 36 orang (52,17%), diikuti nyeri intensitas berat pada 31 orang (44,92%), dan intensitas ringan hanya pada 2 orang (2,89%).

Nyeri kepala yang bersifat menekan / mengikat paling banyak dikeluhkan dengan jumlah pasien 28 orang (40,56%), sedangkan nyeri kepala yang bersifat menusuk (*stabbing*) dan fonofobia paling jarang dikeluhkan, yakni hanya pada 2 orang masing-masing (2,89%).

Pembahasan

Karakteristik Pasien

Pada penelitian ini, pasien perempuan menempati proporsi terbanyak yakni 62% sebagai penderita COVID-19 dengan gejala nyeri kepala. Meskipun laporan pertama di Cina menunjukkan dominasi pasien COVID-19 adalah laki-laki, penelitian terbaru menunjukkan bahwa perempuan mungkin berisiko lebih tinggi untuk COVID-19. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kopel *et al*¹³ bahwa 37,7% penderita COVID-19 adalah laki-laki sedangkan 62,3% adalah perempuan. Sebuah studi cross-sectional oleh Membrilla *et al*¹⁴ mengenai nyeri kepala sebagai tanda cardinal infeksi COVID-19 menyebutkan bahwa perempuan mendominasi dengan proporsi sebanyak 58,7%. Studi lain di Brazil oleh Arisi *et al*¹⁵ pada populasi di Italia pasca *lockdown* juga menyebutkan bahwa penderita COVID-19 proporsi terbesar adalah perempuan. Ada kemungkinan bahwa peningkatan infeksi perempuan paruh baya pasca *lockdown* ini disebabkan lebih besar porsi perempuan yang merupakan petugas kesehatan, dibandingkan dengan pria (84% untuk wilayah Eropa). Pada beberapa rentang usia, perempuan lebih mungkin terinfeksi daripada laki-laki. Dalam studi serupa di Kota Qingdao, Cina, meneliti 44 pasien COVID-19, menunjukkan 66% adalah

perempuan.¹⁶ Dominasi perempuan yang dilaporkan dalam penelitian ini kemungkinan karena ukuran sampel yang kecil selama tahap awal epidemi COVID-19. Hasil ini berbeda dengan data China yang diperkirakan ~51% dari pasien COVID-19 adalah laki-laki.¹³

Studi lain yang bertentangan ditemukan di Brazil oleh Filho *et al*¹² dimana pasien COVID-19 dengan gejala nyeri kepala 63% adalah laki-laki dan studi oleh Freni *et al*¹⁷ dimana 30 dari 50 penderita COVID-19 adalah laki-laki pada populasi Eropa dan Asia. Dapat dihipotesiskan bahwa dominasi gender yang terbalik ini mungkin berhubungan dengan penyakit penyerta seperti aterosklerosis dan hipertensi yang lebih sering terjadi pada pria. Namun, jumlah perempuan dengan nyeri kepala terkait COVID-19 juga masih lebih tinggi dibandingkan migraine biasa.¹⁰ Oleh karena itu, temuan ini adalah titik mencolok yang membutuhkan elaborasi lebih lanjut. Selain itu, perbedaan tersebut mungkin mencerminkan perbedaan kegiatan sosial dari negara lain. Oleh karena itu, disparitas gender pada COVID-19 dapat menjadi cerminan perbedaan sosial dan budaya antara negara yang berbeda.¹³

Berdasarkan hasil analisis penelitian ini, dari 69 pasien COVID-19, proporsi tertinggi berada pada kelompok usia 40-60 tahun sebanyak 49 orang (71%) dan

proporsi terendah pada kelompok usia >60 tahun sebanyak 7 orang (10,14%). Sebuah studi *cross-sectional* oleh Membrilla et al¹⁴ mengenai nyeri kepala sebagai tanda cardinal infeksi COVID-19 menyebutkan bahwa rata-rata keluhan muncul pada rerata usia 40-50 tahun. Penelitian lain oleh Caronna et al¹⁸ menyebutkan bahwa errata usia penderita COVID-19 dengan gejala dominan nyeri kepala ada berusia 55 tahun, dengan nyeri kepala berat berada pada rentang usia 44.8±14.9 tahun dan nyeri kepala sedang pada rentang 52.5±15.1 tahun. Data demografik dalam sebuah studi berbasis survey juga menyebutkan bahwa penderita COVID-19 dengan gejala nyeri kepala paling banyak diderita oleh orang berusia 40 tahun.¹⁰ Pasien dengan usia tua menempati proporsi paling rendah. Pada usia yang lebih tua, adanya ekspresi berlebihan pada gen terkait-X mungkin menjadi alasan. Perempuan pada usia tua lebih terlindungi oleh infeksi karena sistem kekebalan yang kuat, dan mereka memiliki tingkat ACE2 yang lebih tinggi. Selain itu, orang-orang pada usia tua biasanya mengkonsumsi vitamin D untuk membantu transisi menopause dan mencegah terjadinya osteoporosis. Diketahui bahwa kadar vitamin D yang mencukupi akan berkontribusi untuk mengurangi inflamasi dan infeksi saluran pernapasan akut.^{15,19}

Namun, studi lain di Italia bertentangan dan menyebutkan bahwa infeksi banyak terjadi pada orang dengan usia tua (> 60 tahun). Perubahan cepat menuju kejadian ini diyakini disebabkan oleh penyebaran virus yang tidak acak pada orang usia tua.¹⁵

Karakteristik Nyeri Kepala

Pada studi ini, 69 partisipan dengan infeksi COVID-19 yang terkonfirmasi melalui RT-PCR dan swab orofaringeal melaporkan adanya keluhan nyeri kepala selama pandemi. Karakteristik nyeri kepala beserta lokasi dan intensitasnya telah ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Manifestasi neurologis yang sering dilaporkan pada pasien dengan infeksi COVID-19 adalah anosmia dan ageusia (85,6 dan 88,0%), nyeri kepala (6,4-32,0%), dan mialgia (11-52%), diikuti dengan *confusion* (9.0%), *dizziness* (9.0%), kejang (7.0%), dan stroke.²⁰ Perlu diketahui bahwa keluhan nyeri kepala ini seringkali terabaikan karena pasien dan pemeriksa lebih berfokus pada manifestasi klinis pada sistem pernafasan.

Prevalensi nyeri kepala ditemukan pada 10,9% (8,6-13,5%) dalam studi meta-analisis dari 6486 pasien, di mana prevalensinya berkisar dari 3,5–34%.²¹ Tiga studi yang berfokus pada gejala neurologis pada pasien yang dirawat dengan COVID-19 melaporkan adanya

frekuensi nyeri kepala yang lebih tinggi 27%²², 39%²³ dan 43%²⁴. Sebuah studi kohort retrospektif yang menilai prognostik nyeri kepala mengemukakan frekuensi sebanyak 24%²⁵ dan sebuah studi multisenter di Eropa yang menilai gejala pasien rawat inap di rumah sakit melaporkan frekuensi nyeri kepala sebanyak 70%.²⁶

Pada umumnya nyeri kepala yang menyertai Infeksi sistemik biasanya tidak spesifik, tanpa ciri khas pembeda atau karakteristik tertentu.²⁷ Meskipun nyeri kepala yang difus dan intensitas sedang atau berat masuk dalam kriteria ICHD-3 “Nyeri kepala akut dikaitkan dengan infeksi virus sistemik”, klinis tersebut tidak wajib ada untuk diagnosis.²⁶ Pada penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien memiliki nyeri kepala bilateral (49,28%), intensitas sedang (52,17%), dan bersifat menekan/mengikat (40,56%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan studi oleh Uygun *et al*¹⁰ bahwa nyeri kepala dengan tipe bilateral, *long-lasting*, dan resisten terhadap analgesik, serta dialami oleh laki-laki lebih sering pada pasien dengan COVID-19 (166 orang; 85%), sejalan dengan keluhan anosmia/ageusia dan gangguan pencernaan.¹⁰ Klinis tersebut bisa sangat membantu untuk mendiagnosis nyeri kepala terkait pasien positif atau negatif COVID-19. Penelitian sebelumnya

juga menyebutkan bahwa sifat nyeri kepala yang berdenyut pada pasien COVID-19, lebih terlihat pada pasien dengan riwayat nyeri kepala sebelumnya. Hal tersebut mungkin menunjukkan bahwa latar belakang individu penting dalam presentasi nyeri kepala terkait COVID-19.¹⁰ Studi *crosssectional* lain yang sejalan yakni oleh Membrilla *et al*¹⁴ menunjukkan hasil dimana mayoritas pasien dengan konfirmasi positif COVID-19 memiliki fitur nyeri kepala bilateral (86/99, 86.9%) dan diikuti dengan nyeri kepala frontal atau holokranial (34/99, 34.3%), bersifat menekan/ mengikat (40,7%) dengan intensitas sedang-berat. Pasien juga menunjukkan kecenderungan untuk *prostration* (41/99, 41.4%), fotofobia (29/99, 29.3%), dan fonofobia (27/99, 27.3%).

Pasien dengan migraine cenderung memiliki keluhan nyeri kepala yang lebih awal, lebih lama, dan lebih berat.²⁷ Frekuensi nyeri kepala terkait COVID-19 lebih tinggi pada pasien dengan riwayat nyeri kepala primer, dehidrasi dan dengan komorbid. Sementara itu, intensitas nyeri yang tinggi juga dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan, demam, dan dehidrasi.^{10,27}

Infeksi COVID-19 mungkin berperan sinergis dalam nosisepsi pada *pathways* yang sama dari kompleks

trigeminovaskular sebagai penyebab nyeri kepala primer seperti migraine. Namun, perbedaan karakteristik seperti nyeri kepala berdenyut, menekan, bahkan menusuk (*stabbing*) mengindikasikan bahwa ada lebih dari satu mekanisme yang terlibat dalam nyeri kepala terkait COVID-19.^{10,27} Tentunya hal tersebut masih perlu eksplorasi lebih lanjut.

Patogenesis nyeri kepala yang dikaitkan dengan infeksi sistemik masih belum dijelaskan dengan baik. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa mikroorganisme mengaktifkan mediator inflamasi dan nosiseptif yang merangsang nyeri kepala, seperti *nitric oxide*, prostaglandin dan sitokin.²⁷ Hal tersebut juga berlaku pada infeksi COVID-19 yang diikuti adanya pelepasan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi seperti IL-1b, IL-6, dan TNF- α , yang terlibat dalam berbagai keadaan nyeri patologis.²⁷

Gejala mirip migrain seperti fotofobia, fonofobia, dan memberat dengan aktivitas fisik sering terjadi, baik pada pasien dengan riwayat migrain dan non-migrain. Fakta ini bisa dijelaskan oleh mekanisme patogenik konvergen antara migrain dan nyeri kepala terkait COVID-19. Sitokin proinflamasi, termasuk interleukin (IL) 1 β , IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor α , telah ditemukan terlibat dalam nyeri akibat migrain dan juga dilepaskan dalam reaksi

imunologis terhadap virus influenza, rhinovirus, CoV, dan patogen lainnya.¹⁴

Studi yang dilakukan oleh Magdy *et al*²⁷ mengenai adanya respon pada pemberian steroid pada pasien terkonfirmasi COVID-19 (40,7%) mungkin merupakan indikasi imunologi / mekanisme inflamasi terhadap adanya klinis nyeri kepala terkait COVID-19. Meskipun tidak ditemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara penggunaan steroid terhadap frekuensi, durasi atau intensitas nyeri kepala terkait COVID-19.²⁷ Pendapat lain menyebutkan bawa demam, bagian dari fitur klinis infeksi sistemik, bisa menjadi salah satu pemicu adanya nyeri kepala. Mediator inflamasi utama SARS-COV-2 (IL1 dan IL6) merangsang hipotalalamus dan menginduksi demam. Sesuai dengan studi sebelumnya bahwa pasien COVID-19 dengan demam lebih mungkin mengalami periode nyeri kepala terkait COVID-19, dibandingkan dengan pasien tanpa klinis demam.²⁷ Namun, hasil tersebut tidak boleh dijadikan pedoman utama mengingat beberapa pasien (30,2%) mengalami nyeri kepala tanpa adanya klinis demam.²⁷

Kesimpulan

Karakteristik dari 69 orang yang datang di Instalasi Gawat Darurat (IDG) RSUD dr.Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi menunjukkan mayoritas pasien COVID-19

dengan keluhan nyeri kepala adalah perempuan (62%) dengan kelompok usia terbanyak 40-60 tahun (71%). Nyeri kepala terkait COVID-19 pada sebagian besar pasien adalah nyeri kepala bilateral (49,28%), intensitas sedang (52,17%), dan bersifat menekan/mengikat (40,56%).

Nyeri kepala terkait COVID-19 merupakan salah satu gejala neurologis yang sering dilaporkan. Penelitian mengenai frekuensi dan karakteristik nyeri kepala terkait COVID-19 merupakan sebuah langkah awal untuk diagnosis dan tatalaksana yang tepat pada COVID-19. Studi multidisiplin dan kolaborasi antara pemerintah sebagai pengatur kebijakan dan pihak pelayanan kesehatan untuk berbagi informasi dan sosialisasi dirasa perlu kepada pasien dan masyarakat luas. Studi lanjut dimasa mendatang mengenai mekanisme patofisiologi pada masing-masing karakteristik nyeri kepala dan identifikasi gejala terkait dengan migraine perlu dilakukan untuk memberikan pemahaman yang lebih baik pada nyeri kepala terkait COVID-19.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan apresiasi tertinggi kepada *dr. Tranggono Yudo Utomo*, Sp.S (K) sebagai Spesialis Saraf RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi dan Staff Pengajar Departemen Neurologi FK

UKI Jakarta, telah mengarahkan dalam membuat penelitian. Serta terima kasih kepada RSUD dr. Chasbullah Abdulmajid Kota Bekasi telah mengizinkan melakukan penelitian.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada potensi konflik kepentingan sehubungan dengan penelitian, kepenulisan, dan / atau publikasi penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. WHO. *COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)*.; 2020.
2. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. <https://covid19.who.int/>. Published 2021.
3. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran Kasus Covid-19. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>. Published 2021.
4. WHO. Situation by Country, Territory & Area: Indonesia. World Health Organization. <https://covid19.who.int/table>. Published 2021.
5. CDC. COVID-19 FAQ. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. Published 2021.
6. Marks M, Millat P, Ouchi D, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: A cohort study. *medRxiv*. 2020;3099(20):1-8. doi:10.1101/2020.10.27.20220277

7. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(3):E304-E312. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530
8. Alanazi E, Alashaikh A, Alqurashi S, Alanazi A. Identifying and ranking common COVID-19 symptoms from tweets in Arabic: Content analysis. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):1-9. doi:10.2196/21329
9. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Henry BM. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis.* 2020;7(4):409-411. doi:10.1515/dx-2020-0048
10. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1-10. doi:10.1186/s10194-020-01188-1
11. Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache.* 2020;60(8):1788-1792. doi:10.1111/head.13940
12. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1443-1451. doi:10.1177/0333102420966770
13. Kopel J, Perisetti A, Roghani A, Aziz M, Gajendran M, Goyal H. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front Public Heal.* 2020;8(July):1-8. doi:10.3389/fpubh.2020.00418
14. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache.* 2020;60(10):2176-2191. doi:10.1111/head.13967
15. Ivan Arisi EM. Age and gender distribution of COVID-19 infected cases in Italian population. *Res Sq.* 2020:1-16. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-72021/v1>.
16. Jia J, Hu X, Yang F, et al. Epidemiological Characteristics on the Clustering Nature of COVID-19 in Qingdao City, 2020: A Descriptive Analysis. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14(5):643-647. doi:10.1017/dmp.2020.59
17. Freni F, Meduri A, Gazia F, et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2020;41(5):102612. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102612
18. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410-1421. doi:10.1177/0333102420965157
19. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV2 mortality: Among hormone-modulated ace2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):5-10. doi:10.3390/ijms21082948
20. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of

- Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
21. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11(May):1-11.
doi:10.3389/fneur.2020.00565
 22. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(8):1991-1995.
doi:10.1007/s10072-020-04547-7
 23. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;88:11-16.
doi:10.1016/j.bbi.2020.05.037
 24. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(8):2029-2031.
doi:10.1007/s10072-020-04525-z
 25. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1-10.
doi:10.1186/s10194-020-01165-8
 26. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020;288(3):335-344.
doi:10.1111/joim.13089
 27. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1422-1431.
doi:10.1177/0333102420965140