

Chronic pain in Post Covid-19 Patients Nyeri Kronis pada Pasien *Post Covid-19*

Thaliannisa E. Abas,¹ Arthur H. P. Mawuntu,² Sekplin A. S. Sekeon²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – KSM Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Email: 17011101080@student.unsrat.ac.id

Received: August 30, 2021; Accepted: January 22, 2022; Published on line: January 23, 2022

Abstract: Chronic pain is one of the clinical manifestations that is frequently reported in post-Covid-19 patients. This condition may be triggered by specific psychosocial or biological stressors in some organs previously affected by the infection. This study aimed to obtain the incidence of chronic pain in post-Covid-19 patients and its pathomechanisms. This was a literature review study using two databases, PubMed and Science Direct, with the modified Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) method for literature review. The results showed that there were 504 articles according to the keywords and 10 articles that matched the criteria. Chronic pain was experienced by 36.5%-62.5% of patients. Most literatures associated post-Covid-19 chronic pain with systemic tissue injury leading to increased production of proinflammatory cytokines and the presence of somatization due to psychosocial and emotional distress. Infections experienced by post-Covid-19 patients affected the sensitivity of nociceptors as recipients of pain stimuli and nerve hypersensitivity so that patients can experience chronic pain for a long time. In conclusion, the incidence of chronic pain in post-Covid-19 patients is high. Post-Covid-19 chronic pain with systemic tissue injury leads to increased production of proinflammatory cytokines and the presence of somatization due to psychosocial and emotional distress.

Keywords: chronic pain; post-Covid-19; pathomechanism

Abstrak: Nyeri kronis merupakan salah satu manifestasi klinis yang mulai banyak dilaporkan pada pasien *post-Covid-19*. Kondisi ini mungkin dipicu oleh stresor psikososial atau biologis spesifik pada beberapa organ yang sebelumnya terdampak infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* dan patomekanisme melalui telaah literatur menggunakan dua pangkalan data yaitu PubMed dan Science Direct dengan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) yang dimodifikasi untuk telaah literatur. Hasil penelitian mendapatkan 504 artikel sesuai kata kunci dan terdapat sepuluh artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian. Nyeri kronis dialami oleh 36,5% - 62,5% pasien. Sebagian besar literatur menghubungkan nyeri kronis *post-Covid-19* dengan jejas jaringan sistemik yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi serta adanya somatisasi akibat distress psikososial dan emosional. Infeksi yang pernah dialami oleh pasien *post-Covid-19* memengaruhi sensitivitas nosiseptor sebagai penerima rangsangan nyeri serta hipersensitivitas saraf sehingga pasien dapat mengalami nyeri kronis secara berkepanjangan. Simpulan penelitian ini ialah angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* cukup tinggi. Nyeri kronis *post-Covid-19* terjadi karena adanya jejas jaringan secara sistemik yang menimbulkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi serta adanya somatisasi akibat distress psikososial dan emosional. Kajian lanjut dan berulang perlu dilakukan mengingat adanya dinamika perkembangan kasus infeksi maupun varian.

Kata kunci: nyeri kronis; *post-Covid-19*; patomekanisme

PENDAHULUAN

Penyakit Covid-19 disebabkan oleh virus baru yang dinamai *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang telah berlangsung sejak tahun 2019 sampai sekarang. Pada saat artikel ini dibuat, terdapat lebih dari 112 juta kasus ditemukan pada 210 negara di seluruh dunia dengan lebih dari 2,49 juta kematian. Covid-19 tidak hanya mengganggu organ pernapasan tetapi juga beberapa organ sekaligus. Lebih jauh, terdapat laporan peningkatan angka kejadian nyeri pada pasien Covid-19, termasuk adanya nyeri kronis pada pasien yang telah dinyatakan sembuh dari Covid-19.¹

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan badai sitokin atau *cytokine storm* yang berperan dalam patomekanisme nyeri termasuk nyeri kronis. Nyeri ini sendiri, merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan beban penyakit secara global (*The Global Burden of Disease Study*).² Di seluruh dunia, beban yang disebabkan oleh nyeri kronis meningkat. Sekitar 1,9 miliar orang ditemukan terkena dampaknya.^{2,3} Di sisi lain, adanya pandemi Covid-19 juga menyebabkan terhambatnya perawatan pasien nyeri kronis.³

Stres yang terjadi pada pasien Covid-19 merupakan salah satu pemicu munculnya nyeri kronis *post-Covid-19* yang salah satu kemungkinannya akibat adanya stresor psikososial atau biologis spesifik pada beberapa organ yang sebelumnya terdampak infeksi. Covid-19 dilaporkan berpotensi meningkatkan prevalensi nyeri kronis karena stres yang berlangsung selama berbulan-bulan. Kesehatan mental pada pasien juga berpotensi memengaruhi nyeri kronis *post-Covid-19*. Pasien Covid-19 rentan mengalami gejala psikologis dan depresi yang dapat

memengaruhi kualitas hidup setelah infeksi.⁴

Klinisi perlu mengetahui seberapa besar sebenarnya angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19*. Selain itu, pemahaman tentang patomekanisme nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* dapat menjadi dasar dalam penatalaksanaan penyakit dan penentuan prognosis. Hal ini yang menjadi pendorong untuk mengetahui seberapa besar angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* dan patomekanisme yang mendasarinya.

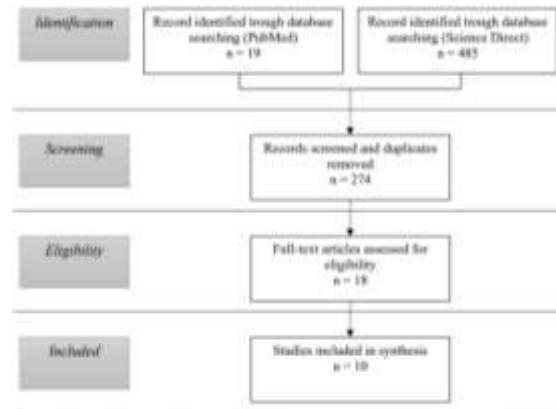
METODE PENELITIAN

Data yang digunakan ialah data sekunder dari jurnal-jurnal ilmiah bereputasi nasional (terindeks di Science and Technology Index/Sinta; <https://sinta.ristekbrin.go.id/journals>) maupun internasional (terindeks di SCImago; <https://www.scimagojr.com/journalrank.php> dan SCOPUS; <https://www.scopus.com>) dengan tema yang telah ditentukan. Pencarian data menggunakan dua pangkalan data yaitu Pubmed dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu "mechanism" atau "mekanisme", "chronic pain" atau "nyeri kronis", dan "post-Covid-19 patient" atau "pasien post-Covid-19". Strategi melebarkan pencarian kata kunci dilakukan dengan mencari padanan kata dari komponen pertanyaan penelitian yang mungkin ditulis oleh penulis artikel. Selanjutnya pencarian kata kunci dipersempit dengan cara menggabungkan kata kunci yang telah didapatkan sebelumnya dengan menggunakan kata penghubung "AND" dan "OR" (Tabel 1).

Penyusunan protokol pada penelitian ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) yang dimodifikasi (Gambar 1).

Tabel 1. Strategi memperlebar dan mempersempit pencarian kata kunci

	Kata kunci 1		Kata kunci 2		Kata Kunci 3
<i>Memperlebar</i>					
#1	Mekanisme	#3	Nyeri Kronik	#5	Pasien Post-Covid-19
#2	Mechanism	#4	Chronic Pain	#6	Post-Covid-19 patient
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6				
<i>Mempersempit</i>					
#8	#1 OR #2 AND #3 OR #4 AND #5 OR #6				



Gambar 1. Diagram PRISMA yang dimodifikasi untuk *literature review*

Kriteria inklusi yang digunakan dalam pencarian literatur ialah literatur terbitan dua tahun terakhir, membahas angka kejadian atau patomekanisme nyeri kronis *post-Covid-19*, bersumber dari jurnal terakreditasi, dan berbahasa Indonesia atau Inggris. Artikel tidak ditelaah bila naskah tidak dapat diakses secara lengkap (*fulltext*).

HASIL PENELITIAN

Terdapat 504 artikel pada tahap pertama pencarian artikel. Setelah melalui proses penyaring, terpilih sepuluh artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian. Angka kejadian dan patomekanisme nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* diteliti oleh Vittori et al (2020),⁵ Alonso-Matielo et al (2021),⁶ Serrano-Ibanez et al (2020),⁷ Drozdal et al (2020),⁸ Kemp et al (2020),⁹ Mao et al (2020),¹⁰ Knox et al (2021),¹¹ Ojeda et al (2020),¹² Soares, et al (2021),¹³ dan McFarland et al (2021)¹⁴. Sebanyak tiga artikel melaporkan angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19* serta tujuh artikel menjelaskan patomekanisme dan faktor predisposisi kondisi tersebut (Tabel 2).

Drozdal et al⁹ mencoba membahas patomekanisme nyeri dari sudut pandang biologis dan mengabaikan faktor psikososial untuk dapat lebih memahami patomekanisme biologis. Penelitian Vittori et al⁵ melaporkan bahwa pasien yang selamat dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dapat mengalami gangguan yang ditandai dengan kelelahan terus-menerus, kelemahan, intoleransi aktivitas (mudah lelah), dan nyeri

kronis. Faktor yang meningkatkan risiko terbentuknya nyeri kronis *post-Covid-19* ialah nyeri akut selama infeksi. McFarland et al¹⁴ menyebutkan beberapa kondisi lain yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya nyeri kronis pada pasien *post-Covid-19*.

BAHASAN

Nyeri merupakan pengalaman sensoris maupun emosional akibat adanya kerusakan jaringan secara aktual maupun potensial yang menggambarkan perubahan keadaan patologik fisik. Nyeri juga dapat diakibatkan oleh adanya perubahan atau kerusakan jaringan akibat efek samping infeksi virus tertentu pada tubuh, salah satunya ialah Covid-19.¹⁵ Kerusakan dan perubahan kondisi jaringan tubuh dapat menyebabkan terjadinya nyeri pasca infeksi terutama pada pasien yang memiliki riwayat kebutuhan perawatan insentif.¹⁶ Nyeri *post Covid-19* dapat didefinisikan sebagai nyeri yang terjadi pasca infeksi virus Covid-19. Nyeri kronis dapat dialami pasien dalam jangka waktu lama bahkan lebih dari tiga bulan karena adanya mekanisme penyembuhan maupun kejadian nyeri akut yang menetap.¹⁷

Angka kejadian nyeri kronis pada pasien *post-Covid 19* dilaporkan oleh penelitian Mao et al, Ojeda et al, dan Soares et al.^{10,12,13} Hasil penelitian Mao et al¹⁰ menunjukkan bahwa gejala neurologis dialami pada 36,5% pasien *post-Covid-19*; 2,3% di antaranya mengalami nyeri neuropatik menetap. Ojeda et al¹² melaporkan persentase yang lebih besar, yaitu 50,8%. Angka

kejadian terbesar dilaporkan oleh Soares et al¹³ yang mendapatkan persentase 62,5%. Perbedaan metode, populasi target, serta waktu penelitian mungkin dapat menjelaskan perbedaan persentase tersebut. Walaupun demikian, persentase ini cukup tinggi dan tidak dapat diabaikan dalam penatalaksanaan pasien.

Pasien *post-Covid-19* yang pernah mendapat perawatan akibat infeksi selama lebih dari atau sama dengan satu bulan dapat mengalami nyeri secara intens dan signifikan setelah perawatan. Insiden nyeri kronis dilaporkan lebih rentan pada pasien yang sempat mengalami keadaan kritis di rumah sakit dan kualitas hidup rendah.¹²

Kemp et al⁸ menyatakan bahwa penyebab nyeri kronis *post-Covid-19* dapat dijelaskan dari berbagai sudut pandang. Alonso-Matielo et al⁶ mengasumsikan bahwa penyebab terjadinya nyeri pada pasien *post-Covid-19* bersifat multifaktorial. Demikian pula, penelitian Serrano-Ibáñez et al⁷ menjelaskan hal yang mirip dengan penelitian tersebut.

Nyeri yang muncul pada awal penyakit tampaknya meningkatkan risiko nyeri kronis *post-Covid-19*. Nyeri kronis lebih rentan dialami oleh pasien dengan kualitas hidup rendah dan memerlukan perawatan khusus saat terjadinya infeksi.¹³ Hasil penelitian Knox et al¹¹ menunjukkan bahwa adanya infeksi beberapa virus lain, seperti herpes zoster, bersama SARS-CoV-2 mungkin meningkatkan gejala nyeri akut karena tingginya *viral load* pada tubuh pasien. Pada beberapa kasus lain, tingginya virulensi pada pasien juga mengindikasikan adanya stimulus sistemik yang intens dan lonjakan katekolamin yang dapat melemahkan sinyal nosiseptif sehingga pasien berangsur-angsur tidak dapat merasakan nyeri. Sebagian besar pasien yang dirawat karena gangguan pernapasan dan gejala dengan penyakit terkait virus lainnya mengalami nyeri yang signifikan dengan gejala nyeri kronis yang sangat beragam.

Gejala nyeri yang paling umum ialah mialgia, artralgia, dan nyeri kepala. Infeksi virus mampu menyebabkan nyeri otot karena aktivasi sitokin dan stimulasi reseptor

adrenergik yang terdapat pada serat otot polos dan rangka.¹¹ Artralgia mungkin terjadi akibat inflamasi sendi yang diinduksi oleh virus atau invasi virus langsung pada sendi.¹¹ Nyeri kepala disebabkan oleh banyak faktor antara lain gangguan miofasial, stres psikologis, dan patologi vaskular (misalnya arteritis temporalis, perdarahan kecil, tromboembolisme, vasospasme, dan aneurisma) yang umum terjadi pada infeksi Covid-19.¹¹ Nyeri dada dapat terjadi akibat infeksi langsung paru-paru maupun respons inflamasi akibat infeksi.¹¹ Selain itu, nyeri dapat menjadi penanda keparahan virulensi atau *viral load* yang tinggi yang kemudian dapat berkembang menjadi nyeri kronis. Pasien yang mengalami nyeri secara signifikan lebih rentan masuk ruang perawatan intensif atau *intensive care unit* (ICU) dan memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan yang tidak.⁵

Nyeri kronis saat infeksi dapat menyebabkan depresi yang mengganggu kesehatan mental sehingga modulasi nyeri menjadi tidak normal. Jalur serotonergik spesifik dari nukleus rafe dorsalis ke habenula lateralis melalui amigdala sentral diidentifikasi sebagai sirkuit saraf kunci yang mengatur gejala depresi pada nyeri kronis.⁶ Jalur ini mungkin mengalami gangguan pada pasien Covid-19 sehingga dalam jangka panjang menyebabkan nyeri kronis.

Perubahan rutinitas sehari-hari akan memengaruhi intensitas nyeri dan tekanan emosional. Kondisi yang kemudian secara signifikan memediasi kondisi tersebut ialah usia lanjut, halangan dalam menerima perawatan medis, perubahan dalam rutinitas sehari-hari, dan berkurangnya dukungan sosial.⁷

Drozdal et al⁹ mencoba menjelaskan patomekanisme nyeri dari sudut pandang biologis dan mengabaikan faktor psikososial agar dapat lebih memahami mekanisme biologis yang terjadi. Diduga nyeri kronis mungkin melibatkan ekspresi berlebihan dari sitokin-sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF- α) dan prostaglandin E (PGE2) dalam cairan serebrospinal dan jaringan otot. Penelitian Drozdal et al⁹ hanya difokuskan terhadap dua jenis

nyeri kronis, yaitu nyeri kepala kronis dan mialgia. Nyeri kepala dihipotesiskan terjadi karena mekanisme inflamasi dan proses yang diperantarai sistem imun (semacam hipersensitivitas).

Nyeri sentral dapat diinduksi melalui sel-sel yang *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* positif di kornu dorsalis medula spinalis melalui penurunan fungsi ACE2 yang kemudian menghasilkan akumulasi angiotensin II dan penurunan angiotensin 1-7. Akumulasi ini menyebabkan sensasi nyeri, baik munculnya nyeri neuropatik maupun peningkatan transmisi nyeri dari jaringan nosiseptik yang mengalami kerusakan.⁹

Jaringan nosiseptik yang paling umum mengalami kerusakan ialah otot yang memberikan gejala mialgia. Mialgia merupakan salah satu gejala paling umum saat menderita Covid-19 dan dapat menetap sampai beberapa bulan setelahnya. Mialgia selama infeksi virus paling sering diperantarai oleh interleukin-6 (IL-6), yang pada *up-regulation* regulasi naiknya menyebabkan nyeri otot dan sendi. Mialgia pada pasien Covid-19 mungkin mencerminkan peradangan umum dan respons sitokin (IL-6, IL-10, dan TNF- α), terutama pasien dengan perjalanan penyakit sedang atau berat.⁹

Infeksi Covid-19 menyebabkan adanya perubahan nosiseptor. Beberapa ligan yang berpotensi memodulasi neuron sensorik dan badai sitokin ditemukan pada pasien yang telah terinfeksi sehingga menyebabkan nyeri kronis. Hasil ini ditemukan berdasarkan analisis (*ribonukleat acid squence*) RNA-seq pada pasien yang telah dinyatakan bebas dari infeksi. Adanya badai sitokin akibat infeksi dapat menjadi faktor pendorong potensial yang memengaruhi sistem neuropati serta hipersensitivitas saraf sehingga pasien *post-Covid-19* masih merasakan nyeri.^{8,14}

Keterbatasan penelitian ini yang dapat memengaruhi hasil penelitian antara lain kecermatan dan pemilihan referensi sumber sesuai kata kunci maupun kriteria yang telah ditentukan. Hasil identifikasi maupun interpretasi artikel menggambarkan kondisi secara umum sehingga memerlukan konsentrasi dan penerjemahan berulang dalam memahami isi informasi artikel. Dinamika ling-

kungan serta perubahan informasi mengenai infeksi Covid-19 berkembang secara cepat sehingga kajian harus terus dilakukan secara berulang.

SIMPULAN

Angka kejadian nyeri kronis *post-Covid 19* dilaporkan cukup tinggi dan perlu mendapatkan perhatian khusus dalam penatalaksanaan pasien. Nyeri kronis *post-Covid-19* terjadi karena adanya jejas jaringan secara sistemik yang menimbulkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi serta adanya somatisasi akibat distres psikososial dan emosional.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data. 2020 Mar. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
2. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273.
3. Li T, Chen X, Zhang C, Zhang Y, Yao W. An update on reactive astrocytes in chronic pain. *J Neuroimmune Pharmacol [Internet].* 2019; 16(140):1-13. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12974-019-1524-2>
4. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020;161(8):1694-7.
5. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 pandemic ARDS survivors: pain after the storm? *Anesth Analg.* 2020;131(1):1-2
6. Alonso-Matielo H, da Silva Oliveira VR, de Oliveira VT, Dale CS. Pain in Covid era. *Front Physiol.* 2021;12(624154):3
7. Serrano-Ibáñez ER, Esteve R, Ramírez-Maestre C, Ruiz-Párraga GT, López-Martínez AE. Chronic pain in the time of COVID-19: Stress aftermath and central sensitization. *Br J Health Psychol.* 2020; 26(2):544-51
8. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):436-40.
9. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Majewski P, et al. COVID-19:

- Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020;10(7):1-10.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
 11. Knox N, Lee CS, Moon JY, Cohen SP. Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: a multicenter prospective observational study. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2021;96(4):943-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.014>
 12. Ojeda A, Calvo A, Cunat T, Artigas RM, Comino-Trinidad O, Aliaga J, et al. Incidence of new-onset pain, characteristics and influence on health-related quality of life in COVID-19 survivors after critical illness. Analysis of the PAIN COVID Clinical Trial cohort. *Res Sq.* 2020;00(1):1-15.
 13. Soares HFC, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain.* 2021;25(1):1-13.
 14. McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S, Price TJ. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *PAIN Reports.* 2021;6(2021):1-10.
 15. Koechlin H, Coakley R, Schechter N, Werner C, Kossowsky J. The role of emotion regulation in chronic pain: a systematic literature review. *J Psychosom Res [Internet].* 2018;10:38-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.02.002>
 16. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-6.
 17. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020;161(8):16947.

Tabel 2. Ringkasan manuskrip-manuskrip yang ditelaah

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil atau Kesimpulan	Informasi Utama
1	Vittori et al, 2020 ⁵	Coronavirus disease 2019 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: pain after the storm?	<i>Systematic review</i>	Pasien Covid-19 yang selamat dari ARDS mengalami kemungkinan lebih besar mengalami nyeri kronis dibanding mereka yang hanya mengalami infeksi ringan-sedang. Namun demikian, kemungkinan timbulnya nyeri kronis tidak boleh diabaikan pada mereka yang menderita Covid-19 dalam bentuk yang lebih ringan	Pasien Covid-19 post-ARDS lebih mungkin untuk mengalami nyeri kronis.
2	Alonso-Matielo et al, 2021 ⁶	Pain in Covid era	<i>Systematic review</i>	Dalam pandemi Covid-19 saat ini, masih banyak faktor yang belum diketahui yang harus diidentifikasi untuk memahami hubungan nyeri dengan Covid-19. Ada beberapa mekanisme untuk menghentikan nyeri yang dipicu virus yang juga disarankan dan harus dieksplorasi lebih lanjut karena dapat membantu menjelaskan variabilitas gejala nyeri	Terdapat banyak faktor yang belum diketahui untuk mengidentifikasi untuk hubungan nyeri pada pasien post-Covid-19.
3	Serrano-Ibanez et al, 2020 ⁷	Chronic pain in the time of Covid-19: stress aftermath and central sensitization	<i>Cross sectional</i>	Terdapat hubungan antara perubahan rutinitas harian dengan intensitas nyeri, tekanan emosional, dan skor sensitisasi. Ditemukan korelasi antara tekanan emosional, sensitisasi, dan intensitas nyeri. Prediktor signifikan dari tekanan emosional adalah usia, kesulitan dalam menerima perawatan medis, perubahan dalam rutinitas sehari-hari, dan berkurangnya dukungan sosial. Distres emosional tidak berhubungan dengan sensitisasi dan intensitas nyeri.	Terdapat hubungan antara perubahan dalam rutinitas harian dan tekanan emosional dengan intensitas nyeri. Prediktor signifikan dari tekanan emosional adalah usia, kesulitan dalam menerima perawatan medis, perubahan dalam rutinitas sehari-hari, dan berkurangnya dukungan sosial.
4	Drozdal et al, 2020 ⁸	Chronic pain after Covid-19: implications for rehabilitation	<i>Systematic review</i>	Beberapa kondisi yang menjadi faktor risiko terbentuknya nyeri kronis post-Covid-19 adalah nyeri akut selama infeksi yang kemudian menetap, permasalahan neurologis, risiko terkait perawatan di ICU, permasalahan kesehatan mental, dan hambatan pada rehabilitasi	Patomekanisme nyeri kronis dihipotesiskan melibatkan ekspresi berlebihan dari sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan PGE2, dalam cairan serebrospinal (CSS) dan jaringan otot.
5	Kemp et al, 2020 ⁹	Covid-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives	<i>Systematic review</i>	Mekanisme nyeri selama dan setelah infeksi virus pada dasarnya masih belum jelas. Patomekanisme yang dihipotesiskan melibatkan ekspresi berlebihan dari sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan PGE2, dalam cairan serebrospinal (CSS) yang merangsang neuron ganglion trigeminal untuk menghasilkan <i>calcitonin gene-related peptide</i> (CGRP). CGRP memiliki peran	Beberapa kondisi yang menjadi faktor risiko terbentuknya nyeri kronis post-Covid-19 adalah nyeri akut selama infeksi yang kemudian menetap, permasalahan neurologis, risiko terkait perawatan di ICU, permasalahan kesehatan mental, dan hambatan pada rehabilitasi.

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil atau Kesimpulan	Informasi Utama
6	Mao et al, 2020 ¹⁰	Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China	<i>Case series</i>	<p>penting dalam patogenesis migrain, mempengaruhi dilatasi arteri, dan mungkin mengarahkan penjalaran sinyal nosiseptif. Mialgia selama dan setelah infeksi virus diyakini sebagai efek pengaruh sitokin proinflamasi pada jaringan otot. TNF-α bertanggung jawab untuk mengintensifkan pemecahan protein otot dan PGE2 dapat meningkatkan transmisi sinyal nosiseptif. Dalam rangkaian kasus 214 pasien Covid-19, gejala neurologis terlihat pada 36,4% pasien dan lebih sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat (45,5%), yang meliputi kejadian serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan cedera otot. Nyeri neuropatik menetap terjadi pada 2,3% pasien.</p>	Prevalensi gejala neurologis didapatkan pada 36,4% pasien post-Covid-19 dengan 2,3% di antaranya mengalami nyeri neuropatik.
7	Knox et al, 2021 ¹¹	Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: a multicenter prospective observational study	<i>Prospective study</i>	<p>Enam puluh lima dari 169 pasien Covid-19 (38,5%) melaporkan kondisi nyeri dengan persentase nyeri kepala (30,1%), nyeri dada (23,3%), nyeri tulang belakang (24,7%), mialgia (17,8%), nyeri perut atau panggul (17,8%), artralgia (15,1%), dan nyeri secara umum (12,3%). Nyeri akut sering terjadi selama infeksi Covid-19 aktif dengan manifestasi yang paling umum adalah nyeri kepala, nyeri dada, dan nyeri tulang belakang serta terjadi pada pasien yang tidak memerlukan perawatan intensif. Nyeri pada pasien disebabkan adanya stimulus sistemik yang intens dan induksi katekolamin pada sistem pernafasan yang melemahkan sinyal nosiseptif.</p>	<p>Nyeri merupakan manifestasi umum pada pasien Covid-19 dengan prevalensi nyeri kepala atau neurologi menempati prevalensi tertinggi (30,1%). Pada beberapa kasus pasien dengan gangguan pernafasan yang parah akan terjadi penurunan intensitas nyeri dan penurunan kualitas hidup pasien.</p>
8	Ojeda et al, 2020 ¹²	Incidence of new-onset pain, characteristics and influence on health-related quality of life in COVID-19 survivors after critical illness. Analysis of the PAIN COVID clinical trial cohort .	<i>Clinical Trial</i>	<p>Sebanyak 50,8% pasien post-Covid-19 mengalami nyeri dengan rincian 18 pasien menyalami nyeri intens yang signifikan secara klinis, 11 nyeri neuropatik, 3 nyeri karena adanya beban pikiran, 29 nyeri di lebih dari dua bagian tubuh dan 5 nyeri yang meluas. Nilai rata-rata indeks EQoL-5D/5L dan skala analog visual masing-masing adalah 0,8 (IQR 0,57-0,87) dan 70 (IQR 60-80). Insiden nyeri baru pada pasien Covid-19 lebih tinggi ditemukan pada pasien yang sempat mengalami sakit kritis di rumah sakit serta memiliki HRQoL lebih rendah.</p>	<p>Sebanyak 50,8% pasien post-Covid-19 setelah mengalami perawatan selama satu bulan mengalami nyeri akut. Sebanyak 87,9% mengalami nyeri pada dua atau lebih bagian tubuh. Kejadian nyeri pada pasien post-Covid 19 lebih sering dialami pada pasien yang pernah mengalami masa kritis di rumah sakit serta HRQoL lebih rendah.</p>

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil atau Kesimpulan	Informasi Utama
9	Soares et al, 2021 ¹³	Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID 19 survivors , a controlled study	<i>Cross-sectional Study</i>	Laporan kasus nyeri yang dialami sebelum pandemi Covid-19 lebih rendah dibandingkan sesudah (10,9% vs 42,5%). Kasus nyeri baru secara umum memiliki persentase 65,2% dengan nyeri kronis sebesar 39,1%. Covid-19 berhubungan dengan prevalensi kejadian nyeri kronis baru. Nyeri kronis lebih sering dialami pada pasien post-Covid-19 yang mengalami anosmia pada saat infeksi.	Infeksi Covid-19 meningkatkan kasus nyeri baru setelah infeksi dengan prevalensi 62,5%. Pada pasien yang sudah mengalami nyeri sebelum infeksi mengalami peningkatan intensitas nyeri dengan prosentase 42,5% dibandingkan sebelum terinfeksi 10,9%.
10	McFarland et al, 2021 ¹⁴	Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain	<i>Literature review</i>	Covid-19 dapat menyebabkan perubahan rangsangan nosiseptor sehingga menimbulkan rasa nyeri, gangguan neuropati, dan memperburuk keadaan nyeri. Beberapa ligan yang berpotensi memodulasi neuron sensorik ditemukan berdasarkan analisis <i>RNA-seq</i> pada pasien yang telah mengalami infeksi Covid-19. <i>Cytokine storm</i> dapat menjadi faktor pendorong potensial yang mempengaruhi neuropati setelah infeksi Covid-19. Belum ada studi sistematis mengenai dampak infeksi terhadap hipersensitivitas nosisepsi, dan hiperinflamasi sistemik ekstensif yang berkontribusi pada sensitisasi nosiseptor. Penelitian lanjutan tentang mekanisme neurovirulensi SARS-CoV-2 setelah terjadinya infeksi pada saraf perlu dilakukan untuk memahami efek infeksi terhadap hipersensitivitas nosiseptor secara jangka panjang.	Covid-19 dapat menyebabkan perubahan rangsangan nosiseptor. Beberapa ligan yang berpotensi memodulasi neuron sensorik dan <i>cytokine storm</i> ditemukan pada pasien yang telah terinfeksi sehingga menyebabkan nyeri kronis.