

Anosmia Sebagai Faktor Prediktor Derajat Keparahan Ringan pada Pasien COVID-19 Rawat Inap

Wiyono Hadi,^{*,**} Titiek Ernawati,^{***,****}
Bernadette Dian Novita,^{*****} Tjipto Wibowo,^{*****}
Vincentius Diamantino Supit,^{*****} Albert Setiawan,^{*****}
Kevin Samsudin,^{*****} Ferdinand Erwin^{*****}

Departemen Ilmu Hidung Telinga Tenggorokan/Kepala Leher (THT/KL) Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, **Departemen Ilmu Hidung Telinga Tenggorokan/Kepala Leher (THT/KL) Rumah Sakit Primasatya Husada Citra Surabaya, Indonesia, *Departemen Ilmu Mata Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia, ****Departemen Ilmu Mata Rumah Sakit Primasatya Husada Citra Surabaya, Indonesia, *****Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia *****Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Rumah sakit Primasatya Husada Citra Surabaya, Indonesia, *****Departemen Gawat Darurat, Rumah Sakit Gotong Royong Surabaya, *****Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia ***** Program Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia*

Abstrak

Pendahuluan: Anosmia merupakan salah satu karakteristik klinis pasien COVID-19. Anosmia dilaporkan sebagai gejala pertama sebelum gejala yang lain. Penelitian sebelumnya menunjukkan anosmia berimplikasi sebagai faktor prognosis protektif pada pasien COVID-19. Melalui penelitian ini diharapkan dapat menggambarkan karakteristik pasien COVID-19 dengan gejala anosmia serta hubungannya dengan derajat keparahan.

Metode: Penelitian studi deskriptif, cross-sectional, retrospektif dengan jumlah sampel 149 pasien dikonfirmasi COVID-19. Penelitian ini dilakukan pada pasien rawat inap mulai tanggal 01 Maret hingga 31 Juli 2020 di rumah sakit Primasatya Husada Citra Surabaya (RS PHC Surabaya). Pasien COVID-19 dibagi menjadi dua grup yaitu dengan dan tanpa gejala anosmia. Karakteristik klinis pasien dideskripsikan pada tabel dan dilakukan penghitungan odd ratio untuk mengetahui faktor risiko terjadinya derajat keparahan berat pada pasien COVID-19.

Hasil: Pasien yang mengalami anosmia rata-rata berusia 32 tahun dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak (63,2%), pasien dengan gejala anosmia didapatkan lebih banyak pasien dengan derajat keparahan rendah (89,5%) dengan odd ratio terjadinya derajat keparahan berat 0,479. Pasien dengan gejala anosmia disertai dengan gejala lain seperti batuk, rinorea, nyeri tenggorokan, sesak, nyeri kepala, dan nyeri otot ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pasien COVID-19 dengan gejala anosmia memiliki derajat keparahan yang lebih ringan dibandingkan pasien yang tanpa gejala anosmia.

Kata Kunci: Anosmia, COVID-19, Derajat Keparahan

Anosmia as a Predictor Factor of Mild Severity in Hospitalized COVID-19 Patients

Wiyono Hadi^{*,**} Titiek Ernawati^{***,****} Bernadette Dian Novita^{*****}
Tjipto Wibowo^{*****} Vincentius Diamantino Supit^{*****} Albert Setiawan^{*****}
Kevin Samsudin^{*****} Ferdinand Erwin^{*****}

*Ear Nose and Throat Department (ENT), Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia
**Ear Nose and Throat Department (ENT), Primasatya Husada Citra Hospital, Surabaya, Indonesia
***Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia
****Ophthalmology Department, Primasatya Husada Citra Hospital, Surabaya, Indonesia
*****Pharmacology and Therapy Department, Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia
*****Pulmonology and Respiratory Medicine Department, Primasatya Husada Citra Hospital, Surabaya, Indonesia
*****Emergency Department, Gotong Royong Hospital, Surabaya, Indonesia
*****Physical Medicine and Rehabilitation Department, Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia
*****Clinical Clerkship Program, Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia

Abstract

Introduction: Anosmia is one of the clinical characteristics of COVID-19 patients. Anosmia was reported as the first symptom before other symptoms were discovered. Prior studies have shown anosmia implications as a favorable prognostic factor in COVID-19 patients. The research aim is to describe the characteristics of COVID-19 patients with anosmia and its correlation with disease severity.

Methods: This study was a descriptive, cross-sectional, retrospective study with a total sample of 149 patients confirmed COVID-19. This research was conducted on hospitalized patients from March 1 to July 31, 2020, at the Primasatya Husada Citra Hospital Surabaya. Our study classified patients into two groups, with and without anosmia. The patient's clinical characteristics were described in a table and odds ratio was calculated to determine the risk factors incidence of severe degree in COVID-19 patients.

Results: The mean age of patients with anosmia was 32 years old, the patient's gender was dominated with the female (63.2%). Patients with anosmia had lower severity, the odds ratio of having severe degree is 0.479. Patients with anosmia also had other symptoms such as cough, rhinorrhea, sore throat, tightness, headache, and muscle aches ($p < 0.05$).

Conclusion: COVID-19 patients with anosmia had lower severity than patients without anosmia.

Keywords: Anosmia; COVID-19; Disease Severity

Pendahuluan

Penyakit *coronavirus* atau disebut COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *severe acute respirator syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Kasus pertama ditemukan di Wuhan, China pada akhir 2019, dan 2 kasus pertama ditemukan di Indonesia pada 2 Maret 2020.^{1,2} COVID-19 telah menjadi pandemi global, hingga pertengahan November 2020 tercatat lebih dari 54 juta kasus terkonfirmasi dan menyebabkan kematian pada lebih dari 1.3 juta orang di seluruh dunia. Di Indonesia, pada tanggal 18 November 2020 tercatat sebanyak 478,720

kasus terkonfirmasi positif, dengan angka kematian sebanyak 15,503 orang (3,2%).¹

Penyakit ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia melalui *droplet* dari pasien yang terinfeksi yang dihasilkan saat pasien batuk, bersin, berbicara atau bernyanyi. Saat pasien terinfeksi virus SARS-CoV-2, beberapa gejala klinis dapat timbul antara lain demam, batuk, sesak, mialgia, fatigue, diare, nyeri tenggorok, mual, muntah, dan anosmia.³ Anosmia adalah hilangnya kemampuan penghidu atau gangguan indra penciuman. Anosmia merupakan gejala yang tidak spesifik dan dapat muncul pada pasien dengan COVID-19 sehingga sering kali tidak disadari oleh pa-

sien. Pasien dengan COVID-19 dapat mengalami anosmia mendadak tanpa ada gejala lain sebelumnya.⁴⁻⁶ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lechien *et al.*, (2020) menunjukkan gangguan penciuman terjadi pada 85,6% yang dapat berupa anosmia maupun hiposmia. Sekitar 79,7% pasien mengalami hiposmia dan anosmia tanpa adanya obstruksi nasal atau rinorea. Gejala ini dapat menetap pada 56% pasien meskipun telah dinyatakan sembuh.⁶

Penelitian oleh Talavera B *et al.*, (2020) dari Spanyol menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan mengalami anosmia memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah serta perjalanan penyakit yang lebih ringan. Penelitian ini juga menemukan bahwa gejala anosmia merupakan prediktor independen dalam menentukan hasil klinis yang baik pada pasien COVID-19.⁷ Penelitian ini dilaksanakan untuk mencari tahu dan mempelajari lebih lanjut hubungan antar gejala anosmia pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan yang timbul pada pasien COVID-19 di rumah sakit Primasatya Husada Citra (PHC) Surabaya.

Metode

Protokol penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan nomor referensi 129/WM12/KEPK/DOSEN/T/2020.

Penelitian ini menggunakan studi deskriptif, *cross-sectional*, retrospektif yang mengobservasi total 149 pasien COVID-19 pada rumah sakit Primasatya Husada Citra (PHC) Surabaya. Pada penelitian ini pasien COVID-19 dibagi menjadi 2 kelompok yaitu, dengan anosmia dan tanpa anosmia. Penegakan diagnosa COVID-19 berdasarkan hasil *swab real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) yang positif. Kriteria anosmia adalah laporan subjektif pasien kepada dokter yang ditandai dengan hilangnya kemampuan menghidu. Derajat keparahan COVID-19 pada penelitian ini dibagi menjadi ringan (pasien tanpa gejala atau dengan gejala ringan) dan berat. Pasien tanpa gejala adalah pasien yang tidak menunjukkan gejala apapun, sedangkan pasien dengan gejala ringan adalah pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Pasien dengan gejala berat adalah pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi

saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 kali/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO₂) <90% pada udara kamar.⁸ Semua data yang didapatkan berasal dari data rekam medis elektronik (Identitas, keluhan, darah lengkap, diagnosis, dan uji rRT-PCR). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang memiliki rekam medis lengkap (Identitas, keluhan, darah lengkap, dan uji rRT-PCR). Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien tanpa penggolongan klasifikasi keparahan.

Analisa penelitian ini menggunakan program SPSS versi 23.00. Data yang bersifat non-parametrik dipresentasikan dalam tabel 2x2 disertai dengan uji *chi square* dan *odd ratio*. Data yang bersifat parametrik dipresentasikan dalam bentuk median dengan uji *independent T-test*, tetapi jika data tidak berdistribusi normal maka digunakan *Mann-Whitney U test*.

Hasil

Pada penelitian ini didapati 149 pasien COVID-19 dengan pembagian grup yang mengalami gejala anosmia 19 pasien (12,75%) dan grup yang tidak mengalami gejala anosmia 130 pasien (87,25%). Pasien yang mengalami anosmia rata-rata berusia 32 tahun dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak (63,2%). Gejala yang menyertai gejala anosmia memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) adalah batuk dan sesak. Hal tersebut menandakan bahwa pada pasien dengan gejala klinis anosmia lebih sering disertai dengan gejala batuk (68,4%) dan sesak (63,2%) dibandingkan dengan pasien tanpa gejala anosmia. Pasien dengan gejala anosmia lebih banyak ditemukan pada derajat keparahan ringan, yaitu 89,5% dibandingkan pasien tanpa anosmia 83,1%. Walaupun hasil tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$), pasien dengan anosmia memiliki *odd ratio* 0,578 terjadinya tingkat keparahan yang berat yang menandakan bahwa gejala anosmia sebagai faktor protektif terhadap terjadinya tingkat keparahan yang berat pada pasien COVID-19. (Tabel 1)

Diskusi

Penularan virus SARS-CoV-2 terutama melalui *droplet* (>10 μm) yang dihasilkan ketika seseorang dengan COVID-19 berbicara, batuk, atau bersin.^{9,10} Paparan mukosa hidung, mulut, dan mata terhadap *droplet* ini memungkinkan seseorang untuk terinfeksi COVID-19.¹¹ Rute transmisi lain seperti kontak dengan permukaan benda yang terpapar

Tabel 1. Karakteristik Pasien Anosmia pada COVID-19

Karakteristik		Anosmia (n = 149)		Nilai p	OR
		Ya (n = 19)	Tidak (n = 130)		
Usia (Tahun)	Median	32	39	0,215	
Jenis kelamin	Laki-laki	7 (36,8%)	80 (61,5)	0,041*	0,365
	Perempuan	12 (63,2%)	50 (38,5)		
Derajat keparahan	Berat	2 (10,5%)	22 (16,9)	0,479	0,578
	Ringan	17 (89,5)	108 (83,1)		
Demam	Ya	11 (57,9)	47 (36,2)	0,069	2,428
	Tidak	8 (42,1)	83 (63,8)		
Batuk	Ya	13 (68,4)	51 (39,2)	0,016*	3,356
	Tidak	6 (31,6)	79 (60,8)		
Rhinorhea	Ya	8 (42,1)	10 (7,7)	0,000*	8,727
	Tidak	11 (57,9)	120 (92,3)		
Sakit tenggorokan	Ya	5 (26,3)	10 (7,7)	0,012*	4,286
	Tidak	14 (73,7)	120 (92,3)		
Sesak	Ya	12 (63,2)	39 (30,0)	0,004*	4,000
	Tidak	7 (36,8)	91 (70,0)		
Nyeri kepala	Ya	6 (31,6)	17 (13,1)	0,037*	3,068
	Tidak	13 (68,4)	113 (86,9)		
Malaise	Ya	10 (52,6)	44 (33,8)	0,112	2,172
	Tidak	9 (47,4)	86 (66,2)		
Nyeri otot	Ya	7 (36,8)	15 (11,5)	0,004*	4,472
	Tidak	12 (63,2)	115 (88,5)		
Mual, muntah	Ya	7 (36,8)	33 (25,4)	0,292	1,715
	Tidak	12 (63,2)	97 (74,6)		
Nyeri perut	Ya	2 (10,5)	20 (15,4)	0,577	0,647
	Tidak	17 (89,5)	110 (84,6)		
Diare	Ya	2 (10,5)	9 (6,9)	0,575	1,582
	Tidak	17 (89,5)	121 (93,1)		

virus SARS-CoV-2 dan secara aerosol (<10 µm) diduga berperan dalam proses penularan infeksi ini.^{9,10,12,13} *Droplet* memiliki ukuran yang lebih besar, sehingga lebih mudah untuk jatuh ke tanah dan bila terhirup maka sebagian besar akan menempel pada rongga hidung, berbeda dengan aerosol yang memiliki ukuran partikel lebih kecil maka akan lebih bertahan di udara untuk waktu yang lama dan dapat masuk hingga alveolus ketika terhirup.¹⁰

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yang merupakan reseptor bagi SARS-CoV-2 ditemukan di mukosa saluran napas dan saluran pencernaan (mulut hingga

kolon).¹⁴ Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa ACE2 diekspresikan paling banyak pada rongga hidung terutama sel goblet dan sel bersilia dibandingkan saluran napas bawah, dan hal ini berbanding lurus dengan tingkat infektifitas SARS-CoV-2.^{15,16} Hasil penelitian Zou *et al.*, (2020) menyatakan bahwa jumlah virus (*viral load*) pada apusan hidung lebih tinggi dibanding apusan tenggorok.¹⁷ Akumulasi virus pada saluran napas atas menyebabkan virus bermigrasi ke saluran napas bawah dan menginfeksi pada epitel alveolus tipe 2 sehingga terjadi pneumonia akibat SARS-CoV-2.^{13,16}

Virus SARS-CoV-2 memiliki empat protein penyusun utama yang terdiri dari protein *spike* (S), protein *nucleocapsid* (N), protein *membrane* (M), dan protein *envelope* (E). Protein S yang berada di permukaan virus memberikan tampilan seperti mahkota dan terdiri dari dua subunit, yaitu S1 dan S2.¹⁸ S1 merupakan subunit yang berfungsi untuk penempelan virus ke reseptor ACE2 dan S2 merupakan subunit yang berfungsi untuk proses fusi virus dengan membran sel. *Transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2) pada membran sel inang akan membelah S1 dan S2 setelah proses penempelan dengan ACE2 sehingga subunit S2 dapat melakukan fusi ke dalam sel inang.^{18,19} Setelah proses fusi, SARS-CoV-2 memasukan materi virusnya ke dalam sel inang dan kemudian menjalani proses replikasi.¹³ Beberapa organ lain yang mengekspresikan ACE2 memiliki potensi menjadi target organ dalam infeksi COVID-19, seperti jantung, ginjal, testis, tiroid, limpa, hati, otak, sumsum tulang, otot, dan pembuluh darah.^{14,20}

Gejala yang timbul pada pasien COVID-19 dapat dibagi saat fase infeksi akut, fase penyakit hiperinflamasi pasca akut, dan *sequelae* terlambat. Infeksi akut terjadi pada 2 minggu pertama, gejala yang timbul adalah demam, batuk, sesak, myalgia, sakit kepala, sakit tenggorokan, diare, mual, muntah, anosmia, disgeusia, dan nyeri perut. Gejala yang timbul pada pasien berhubungan dengan replikasi virus dan respons imunitas dari pasien. Secara prevalensi didapatkan 3% hingga 67% pasien ditemukan tanpa gejala pada fase infeksi akut.²¹

Setelah melalui fase infeksi akut, pasien akan memasuki fase penyakit hiperinflamasi pasca akut. Patofisiologi pada fase ini disebut dengan *multisystem inflammatory syndrome* (MIS) atau sindrom inflamasi multisistem pada anak dan dewasa. Fenomena ini masih dalam investigasi, tetapi diperkirakan timbul karena respons imun pasien yang tidak teratur. Beberapa gejala yang dapat timbul antara lain: gejala saluran cerna, kardiovaskular, dermatologis, pernapasan, neurologis dan muskuloskeletal dapat timbul. Setelah terinfeksi lebih dari 4 minggu, pasien akan memasuki fase *sequelae* terlambat. Pada fase ini timbul akibat keterlibatan organ pada saat fase akut, fase hiperinflamasi yang panjang. Gejala kardiovaskular, pernapasan, neurologis, dan gejala psikologis dapat timbul pada pasien pada fase *sequelae*.²¹

Fungsi penciuman dapat dikategorikan menjadi normal (*normosmia*), perubahan persepsi bau (*disosmia*), berkurang (*hiposmia*)

dan hilang (*anosmia*) dalam kemampuannya untuk mencium bau dengan benar. Anosmia dapat terjadi akibat adanya penyakit di rongga sinus, infeksi, trauma, dan penyebab lainnya seperti kongenital, idiopatik, keracunan, dan neurodegeneratif.²² Penelitian oleh Seiden *et al.*, (2001) menunjukkan bahwa 22% pasien dengan gejala anosmia disebabkan oleh infeksi saluran napas atas.²³ Penyebab terbanyak anosmia pasca infeksi disebabkan oleh infeksi virus seperti *rhinovirus*, *influenza virus*, *parainfluenza virus*, *Epstein-Barr virus*, dan *coronavirus*.^{24,25}

Anosmia menjadi salah satu gejala utama pada pasien dengan COVID-19.⁶ Pada beberapa laporan menunjukkan bahwa anosmia muncul sebagai gejala pertama tanpa adanya gejala lain.²⁶⁻²⁸ Gejala anosmia muncul sejak hari pertama pada 60,9% pasien,⁷ sedangkan pada penelitian ini pasien yang mengalami anosmia hanya 12,75%. Dalam sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa gangguan penciuman (*anosmia/hiposmia/disosmia*) terjadi pada 48,47% pasien terkonfirmasi COVID-19. Gejala lain yang menyertai adalah gangguan perasa (*ageusia/hipogeusia/disgeusia*) dengan prevalensi 41,47%. Dari total 5977 pasien COVID-19, 35,04% mengalami gangguan penciuman dan perasa secara bersamaan.²⁹ Penelitian lain menunjukkan bahwa 79,6% pasien mengalami anosmia dan 20,4% mengalami hiposmia, sedangkan 78,9% pasien mengalami ageusia atau hypogeusia.⁶ Pasien dengan anosmia memiliki persentase yang lebih besar mengalami nyeri otot, demam, batuk, diare, nyeri otot, dan nyeri kepala dibanding pasien yang tidak mengalami anosmia.⁷ Pada penelitian ini didapati pasien dengan anosmia memiliki persentase lebih besar juga mengalami batuk, rinorea, nyeri tenggorokan, sesak, nyeri kepala, dan nyeri otot.

Patofisiologi terjadinya anosmia pada pasien COVID-19 masih belum diketahui secara jelas. Terdapat hipotesis yang menyatakan anosmia pada pasien COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-COV-2 yang merusak secara langsung pada jalur olfaktori.³⁰ Brann *et al.*, (2020) berspekulasi bahwa hilangnya pembauan yang dilaporkan pada pasien COVID-19 disebabkan oleh infeksi sel pendukung dan perisit vaskular dari epitel dan bulbus olfaktorius yang secara berurutan mengubah fungsi neuron olfaktori. Keterlibatan lebih lanjut dari sel punca (yang mengekspresikan reseptor ACE2 tingkat bawah) bisa menjadi dasar dari disfungsi penciuman yang bertahan lama.³¹ Namun, hasil laporan kasus

serial COVID-19 sebelumnya menunjukkan tingginya angka perbaikan fungsi dari olfaktori dalam waktu 1–2 minggu setelah awitan disfungsi olfaktori.³² Hipotesis lain menyatakan bahwa anosmia terjadi karena kematian neuron yang disebabkan oleh badai sitokin, khususnya peran IL-6 yang diproduksi oleh neuron melalui stimulasi Protein Spike-n Virus SARS-CoV-2.³³

Penelitian sebelumnya menunjukkan hilangnya penciuman (anosmia) berimplikasi sebagai faktor prognosis positif pada pasien dengan gejala ringan infeksi COVID-19. Hal ini secara signifikan berhubungan dengan penurunan angka perawatan di rumah sakit, perawatan ruangan ICU, dan kejadian ARDS dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami kehilangan penciuman (normosmia). Hasil ini dikaitkan dengan ditemukannya limfosit dan albumin dengan kadar lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normosmia yang diduga berkaitan dengan reaksi lebih ringan pada pasien dengan infeksi COVID-19.³⁴ Penelitian lain mendapati hasil laboratorium limfosit, hemoglobin dan GFR yang tinggi, serta rendahnya D-dimer dan CRP pada pasien infeksi COVID-19 dengan anosmia. Analisis pasien dengan anosmia memiliki profil prognosis yang lebih baik dibandingkan pasien tanpa gejala anosmia.⁷ Penjelasan di atas sejalan dengan hasil penelitian ini yang mendapati pada pasien anosmia didapat derajat keparahan infeksi COVID-19 yang lebih ringan dibandingkan pasien tanpa gejala anosmia.

Selain sebagai prediktor tingkat keparahan, gejala anosmia juga mungkin dapat digunakan sebagai modalitas diagnostik. Penelitian oleh Haehner, A *et al.*, (2020) menunjukkan 64,7% pasien dengan konfirmasi positif infeksi COVID-19 mengalami kejadian anosmia yang diobservasi pada tahap awal infeksi atau sebelum munculnya gejala lain memiliki spesifisitas 97%, sensitifitas 65%, dengan nilai *positive predictive value* (PPV) 63% dan nilai *negative predictive value* (NPV) 97%. Berdasarkan penelitian tersebut, skrining fungsi olfaktori yang relatif tidak mahal dapat di kerjakan sebagai pemeriksaan awal pada pasien dengan kecurigaan infeksi COVID-19.³⁵

Kelemahan Penelitian

Pada penelitian ini diagnosa anosmia berdasarkan keluhan subjektif pasien dalam gangguan menghidu sehingga terdapat bias subjektif pada pasien. Penelitian ini meng-

gunakan studi cross-sectional yang tidak dinamik mengikuti perkembangan gejala dan perburukan pasien. Jumlah sampel yang relatif sedikit pada penelitian ini yang mungkin dapat memengaruhi hasil penelitian.

Kesimpulan

Pada penelitian ini ditemukan pasien yang memiliki gejala anosmia lebih sering didapatkan pada pasien dengan derajat keparahan ringan. Hal ini menunjukkan bahwa ada kemungkinan pasien tersebut masih berada pada fase akut yang merupakan fase awal penyakit COVID-19. Berdasarkan hasil penelitian ini, kami menyarankan untuk dilakukan skrining pada pasien yang memiliki gejala anosmia. Dengan mengetahui lebih dini diagnosa penyakit pada tahap awal maka kita dapat memberikan terapi lebih dini sehingga progresifitas penyakit tidak berlanjut menuju derajat keparahan yang lebih berat.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini didanai oleh Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Data pendukung temuan penelitian ini tersedia dari RS PHC Surabaya.

Daftar Pustaka

1. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran COVID-19. Jakarta: Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional; c2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020 Jul. Situation Report-172.
4. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Ardehali MM. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology*. 2020;58(3):302-303. doi:10.4193/Rhin20.140
5. Gane SBC, Kelly C, Hopkins C. Isolated Sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020;58(3):299-301. doi:10.4193/Rhin20.114
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch*

- Oto-Rhino-Laryngology. 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
7. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419(October):117163. doi:10.1016/j.jns.2020.117163
 8. Kementrian Kesehatan RI. Pedomannya Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
 9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
 10. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):101. doi:10.1186/s12879-019-3707-y
 11. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance. Geneva: World Health Organization. c2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693>.
 12. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Interim Guidance. Geneva: World Health Organization. c2020 [cited 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>.
 13. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* September 2020;postgradmedj-2020-138577. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577
 14. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
 15. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv.* March 2020.
 16. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinno KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell.* 2020;182(2):429-446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042
 17. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
 18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* April 2020;1-12. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
 19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
 20. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x
 21. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* November 2020. doi:10.1001/jama.2020.22717
 22. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Lussen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A clinical review. *Chem Senses.* 2017;42(7):513-523. doi:10.1093/chemse/bjx025
 23. Seiden AM, Duncan HJ. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope.* 2001;111(1):9-14. doi:10.1097/00005537-200101000-00002
 24. Suzuki M, Saito K, Min W-P, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of Viruses in Patients With Postviral Olfactory Dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117(2):272-277. doi:10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e
 25. Gori A, Leone F, Loffredo L, Cinicola BL, Brindisi G, De Castro G, et al. COVID-19-Related Anosmia: The Olfactory Pathway Hypothesis and Early Intervention. *Front Neurol.* 2020;11. doi:10.3389/fneur.2020.00956
 26. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated Sudden Onset Anosmia in COVID-19 Infection. A Novel Syndrome? *Rhinol J.* 2020;58(3):299-301. doi:10.4193/Rhin20.114
 27. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of New Onset Anosmia During the COVID-19 Pandemic. *Rhinol J.* 2020;58(3):295-298. doi:10.4193/Rhin20.116
 28. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1787-1787. doi:10.1002/lary.28692
 29. Ibeke TS, Fasunla AJ, Orimadegun AE. Systematic Review and Meta-analysis of Smell and Taste Disorders in COVID-19. *OTO Open.* 2020;4(3):2473974X2095797. doi:10.1177/2473974x20957975
 30. De Haro-Licer J, Roura-Moreno J, Vizitiu A, González-Fernández A, González-Ares JA. Long term serious olfactory loss in colds and/or flu Abstract. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013;64(5):331-338. doi:10.1016/j.otor-

- ri.2013.04.003
31. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van de Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. doi:10.1126/sciadv.abc5801
 32. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirini P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252-1258. doi:10.1002/hed.26204
 33. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(9):1103-1104. doi:10.1002/alr.22593
 34. Moore D, Mahdavinia M. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019 Coronavirus. 2020;125(Agustus):475-494.
 35. Haehner A, Draf J, Dräger S, De With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *Orl.* 2020:175-180. doi:10.1159/000509143

