

**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN KARAKTERISTIK  
PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DI RISA SEMARANG**  
**Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam  
Sultan Agung Semarang**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**GHOLY ZAKIYAH**

**30101800071**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

**SKRIPSI**  
**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN KARAKTERISTIK PASIEN**  
**TERKONFIRMASI COVID-19 DI RISA SEMARANG**  
**Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung**  
**Semarang**

yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Gholy Zakiyah**  
**30101800071**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal

22 Maret 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



**dr. Shelly Tiahvadewi, Sp.THT-KL.M.Kes**

Anggota Tim Penguji I



**dr. Andriana T.W.W.S. Sp. THT-KLM.Si. Med.**

Pembimbing II



**Dina Fatmawati, S.Si. M.Sc**

Anggota Tim Penguji II



**dr. Dian Apriliana Rahmawatie M.Med.Ed**

Semarang, 27 Maret 2022

Fakultas Kedokteran

Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Dekan,



**Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KE**

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Gholy Zakiyah

NIM : 30101800071

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN  
KARAKTERISTIK PASIEN TERKONFIRMASI *COVID-19* DI RISA  
SEMARANG (Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap di Rumah  
Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 3 April 2022  
Yang menyatakan,



**Gholy Zakiyah**

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillahirrabbi'l'amin*, segala puji bagi Allah Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat, hidayah, dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul “**HUBUNGAN *OLFACTORY DYSFUNCTION* DENGAN KARAKTERISTIK PASIEN TERKONFIRMASI *COVID-19* DI RISA SEMARANG (Studi Analitik Observasional Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**” dengan penuh pertolongan-Nya.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengizinkan dilaksanakannya penelitian ini.
2. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes dan Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Andriana Tjitria Widi Wardhani Sarjana Sp. THT-KLM.Si. Med. dan dr. Dian Apriliana Rahmawatie M.Med.Ed, selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan

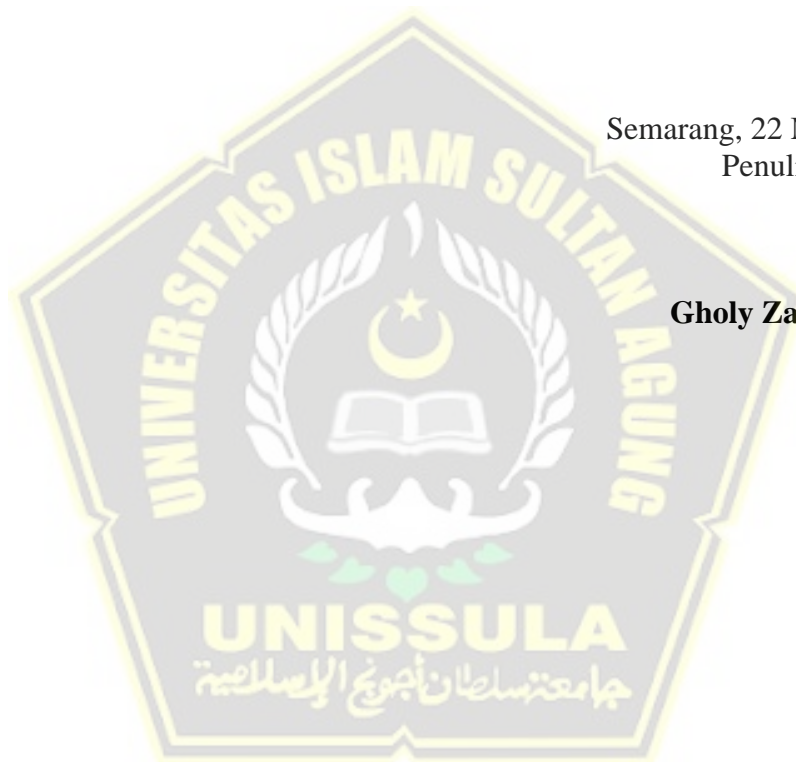
membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Bagian Rekam Medik RSI Sultan Agung Semarang, dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran untuk perbaikan di masa mendatang. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 22 Maret 2022  
Penulis,

**Gholy Zakiyah**



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Permasalahan.....	4
1.3. Tujuan dari Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Anatomi Sistem Penghidu.....	7
2.1.1. Reseptor penghidu atau pars olfactorius.....	7
2.1.2. Bulbus Olfactorius.....	8
2.1.3. Korteks olfactorius.....	9
2.2. Histologi Sistem Penghidu.....	10
2.3. Fisiologi Sistem Penghidu.....	11
2.4. <i>Olfactory Dysfunction</i> .....	13
2.4.1. Definisi Olfactorius Dysfunction.....	13
2.4.2. Etiologi Olfactorius dysfunction.....	14
2.4.3. Patofisiologi Olfactorius dysfunction.....	15

2.5.	COVID-19.....	17
2.5.1.	Definisi COVID-19.....	17
2.5.2.	Etiologi COVID-19.....	18
2.5.3.	Gejala Klinis COVID-19.....	19
2.5.4.	Patogenesis COVID-19.....	20
2.6.	Karakteristik Pasien COVID-19 .....	24
2.6.1.	Karakteristik Demografi.....	24
2.6.2.	Hubungan Olfactory Dysfunction Dengan Karakteristik Pasien Covid-19 .....	30
2.7.	Kerangka Teori.....	34
2.8.	Kerangka Konsep.....	35
2.9.	Hipotesis.....	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>36</b>
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	36
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	36
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	36
3.2.2.	Definisi Oprasional .....	36
3.3.	Populasi dan Sampel .....	39
3.3.1.	Populasi.....	39
3.3.2.	Sampel.....	39
3.3.3.	Besar Sampel.....	39
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	40
3.5.	Cara Penelitian .....	40
3.5.1.	Perencanaan.....	40
3.5.2.	Pelaksanaan Penelitian .....	41
3.6.	Alur Penelitian .....	42
3.7.	Tempat Waktu dan Tanggal .....	43
3.7.1.	Tempat Penelitian.....	43
3.7.2.	Waktu Penelitian .....	43
3.8.	Analisis Data .....	43
3.8.1.	Analisis Bivariat.....	43

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	44
4.1. Hasil Penelitian .....	44
4.1.1. Analisis Deskriptif .....	44
4.1.2. Hasil Analisis Chi square .....	46
4.2. Pembahasan.....	51
4.2.1. Analisis hubungan antara karakteristik jenis kelamin dengan Olfactory Dysfunction.....	51
4.2.2. Analisis Hubungan antara Karakteristik Usia Pasien dengan Olfactory Dysfunction .....	53
4.2.3. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Penyakit Hipertensi dengan Olfactory Dysfunction .....	54
4.2.4. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Penyakit Diabetes Melitus dengan Olfactory Dysfunction .....	56
4.2.5. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Penyakit Jantung dengan Olfactory Dysfunction.....	57
4.2.6. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Penyakit Asma dengan Olfactory Dysfunction.....	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1. Kesimpulan .....	61
5.2. Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	63
LAMPIRAN .....	71



## DAFTAR SINGKATAN

AAOHNS	: American Academy Of Otolaryngology-Head And Neck Surgery
ACEi	: Angiotensin Converting Enzyme
APC	: Antigen Presentation Cells
ARB	: Angiotensin II Receptor Blockers
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
ATP	: Adenosine triphosphate
Ca	: Kalsium
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophate
CD4	: Kluster Diferensiasi 4
CD8	: Kluster Diferensiasi 8
Covid-19	: Coronavirus Disease
Ig G	: Immunoglobulin G
Ig M	: Immunoglobulin M
MHC	: Major Histocompatibility Complex
Na	: Natrium
OD	: <i>Olfactory Dysfunction</i>
ORNs	: Operationally Ready National Service
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik
PT-PCR	: Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction
RE	: Retikulum Endoplasma
RNA	: Ribonukleat Acid
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus2
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SST	: Sistem Saraf Tepi
TMPRSS2	: Transmembrane serine protease 2

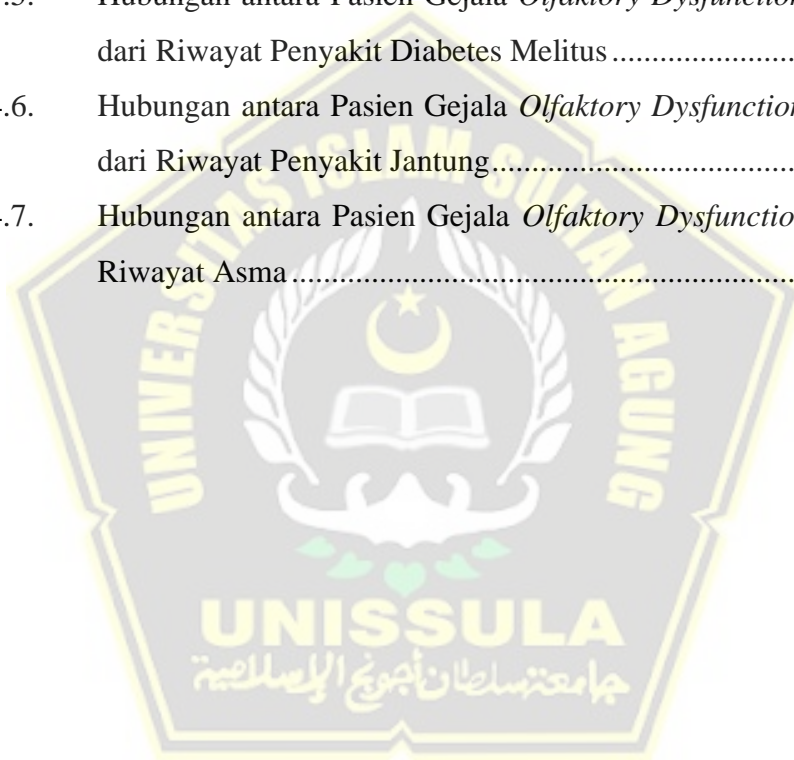
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi Sistem Penghidu.....	7
Gambar 2.2.	Epitel penghidu .....	10
Gambar 2.3.	Kerangka Teori.....	34
Gambar 2.4.	Kerangka Konsep.....	35
Gambar 3.1.	Alur Penelitian .....	42



## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1.	Analisis Univariat.....	44
Tabel 4.2.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> dengan jenis kelamin .....	46
Tabel 4.3.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> ditinjau dari Usia .....	47
Tabel 4.4.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> ditinjau dari Riwayat Penyakit Hipertensi.....	47
Tabel 4.5.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> ditinjau dari Riwayat Penyakit Diabetes Melitus .....	49
Tabel 4.6.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> ditinjau dari Riwayat Penyakit Jantung.....	50
Tabel 4.7.	Hubungan antara Pasien Gejala <i>Olfactory Dysfunction</i> dengan Riwayat Asma.....	51



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Tabulasi Data Penelitian.....	71
Lampiran 2.	Hasil Analisis SPSS .....	76
Lampiran 3.	<i>Ethical clearance</i> .....	87
Lampiran 4.	Surat Izin Penelitian .....	88
Lampiran 5.	Surat Izin Melaksanakan Penelitian .....	89
Lampiran 6.	Surat Selesai Penelitian .....	90
Lampiran 7.	Undangan Ujian Penelitian .....	91



## INTISARI

**Pengantar:** Wabah pandemi Covid-19 memunculkan banyak gejala bagi orang yang dinyatakan terkonfirmasi, salah satu gejala covid-19 adalah ajugayakerusakan sistem penghidu atau *Olfactory Dysfunction*. *Olfactory dysfunction* (OD) merupakan salah satu gejala awal COVID-19 yang muncul juga terkenal pada berpenyakit COVID-19. Hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik penderita COVID-19 menunjukkan hasil yang berbeda-beda juga belum komprehensif. Tujuan penelitian ini terhadap mengetahui hubungan antara faktor usia, jenis kelamin juga komorbid/berpenyakit penyerta individu terhadap kejadian kasus *Olfactory Dysfunction* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang .

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain penelitian *case control* menggunakan data sekunder pengidap rawat COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 sampai Februari 2021. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode consecutive sampling dengan jumlah sampel 52. Analisis dilakukan bivariat dengan uji *chi-square* juga *fisher's exact*.

**Hasil:** Hasil analisis dari 52 pengidap menunjukkan bahwa faktor usia ( $p = 0,500$ ), jenis kelamin ( $p = 0,096$ ), riwayat berpenyakit diabetes mellitus ( $p = 0,548$ ), jantung ( $p = 0,313$ ) juga asma ( $p = 0,313$ ) tidak mempunyai hubungan dengan *Olfactory Dysfunction* karena nilai  $p$  value  $> 0,05$ , sejugagkan pada riwayat berpenyakit hipertensi didapatkan hasil  $p = 0,005$  ( $p < 0,05$ ) artinya terdapat hubungan antara riwayat berpenyakit hipertensi pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory Dysfunction*.

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara karakteristik pengidap usia, jenis kelamin, riwayat diabetes mellitus, jantung juga asma dengan *Olfactory Dysfunction*, namun terdapat hubungan yang bermakna antara karakteristik pengidap yang riwayat berpenyakit hipertensi dengan *Olfactory Dysfunction*.

**Kata Kunci:** *Olfactory Dysfunction*, jenis kelamin, kelompok usia, komorbid.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Corona virus (COVID-19) telah menginfeksi di seluruh dunia dengan infeksi SARS-CoV-2. Infeksi COVID-19 mempunyai gejala utama yaitu batuk, sesak napas, demam, kedinginan, nyeri otot, sakit tenggorokan juga kehilangan indra penghidu atau perasa. *Olfactory dysfunction* (OD) menunjukkan bahwa virus COVID-19 dapat merusak indra penghidu (Whitcroft & Hummel, 2020). OD merupakan gejala umum juga terkenal pada berpenyakit COVID-19 (Prem *et.al*, 2021). Hasil penelitian menunjukan salah satu gejala awal COVID-19 yang muncul yaitu gangguan penghidu sebanyak 38,3% (Biadsee *et.al*, 2020). Hasil penelitian 12 rumah sakit di Eropa dilaporkan sebanyak 85,6-88% dari pengidap terkonfirmasi COVID-19 derajat ringan sejugag mendapati gangguan penghidu (Lechien dkk, 2020). Di Italia dari 202 pengidap terdapat 64% kasus gangguan penghidu (Vaira dkk, 2020). Penelitian di Iran menunjukkan bahwa hilangnya fungsi penghidu terjadi pada hampir seluruh pengidap COVID-19 yaitu 98% kasus (Moein dkk, 2020). Hasil penelitian di Taiwan utara menunjukkan 35,9% mendapati gejala disosmia juga/atau disgeusia dengan manifestasi pada awal proses berpenyakit COVID-19 juga sembuh dalam waktu 3 minggu. Gejala gangguan peghidu lebih signifikan pada pengidap perempuan rentan usia lebih muda yaitu 29 tahun juga berpergian ke amerika utara (Wang, 2020).

Hasil penelitian menunjukkan hilangnya penghidu juga rasa dari gejala khas terhadap diagnosis COVID-19 yang muncul pada awal terpapar berpenyakit dengan hasil lebih signifikan pada perempuan yang lebih muda (Lee *et.al*, 2020). Hasil penelitian lain menunjukkan gangguan penurunan penghidu seiring bertambahnya usia juga pada jenis kelamin pria (Pinto dkk, 2015). Gangguan penghidu berhubungan erat dengan diabetes millitus pada pengidap usia lanjut jenis kelamin laki-laki perokok juga terdapat berpenyakit makrovaskular (Várkonyi et al., 2014). Berdasarkan beberapa hasil penelitian diatas terkait hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik penderita COVID-19 menunjukkan hasil yang berbeda-beda juga belum komprehensif.

Gejala klinis yang ditimbulkan akibat berpenyakit *COVID-19* yaitu demam, batuk, sesak napas juga terdapat beberapa gejala neurologis seperti sakit kepala, mual juga muntah. Gejala lain yang memperoleh perhatian lebih seperti penurunan fungsi indera penghidu atau *olfactory dysfunction* (Lechien dkk, 2020). Kasus *olfactory dysfunction* pada pengidap COVID-19 merupakan penanda manifestasi klinis pada gejala awal infeksi terhadap gangguan penghidu pada penderita COVID-19 dapat membantu memberikan diagnosis dini juga isolasi sebagai pengendalian pengidap COVID-19 terhadap mengurangi keparahan terhadap pandemi COVID-19 (Lee *et.al*, 2020). Gangguan penurunan fungsi indera penghidu awalnya tidak diindikasikan sebagai salah satu gejala COVID-19 tetapi saat ini sudah digunakan sebagai skrining SARS-CoV-2 (Lao *et.al*, 2020). Gangguan penghidu diduga terjadi pasca infeksi suatu virus dewasa sehingga SARS-CoV-2 dilaporkan bagian dari

gejala klinik kasus ringan bahkan asimtomatik COVID-19 (Whitcroft and Hummel, 2020). Tenaga medis menemukan pengidap dengan gangguan penghidu dapat dicurigai sebagai pengidap terinfeksi COVID-19 sebelum dilakukn uji diagnostik baku emas melalui pemeriksaan PT-PCR (Bashiruddin *et.al*, 2020). Prevalensi gangguan penghidu terkait hal ini cukup tinggi 20-40% juga dapat sembuh dalam rentang 6-24 bulan (Bashiruddin *et.al*, 2020). Penelitian akan diperlukan terkait karakteristik pengidap COVID-19 terhadap *olfactory dysfunction* sebagai kewaspadaan gejala terkait pengidap covid-19 terhadap menghindari penundaan atau misdiagnosis agar tatalaksana lebih terarah.

Pandemi COVID-19 saat ini sudah menjadi ancaman bagi global health (kesehatan global). Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh jenis virus SARS- CoV-2 telah menyebabkan 170 juta kasus juga 3.800.000 telah mendapati kematian di seluruh dunia (WHO, 2021) Pengidap COVID-19 yang mendapatikeparahan akan meningkatkan kematian dengan hubungan faktor resiko penderita seperti usia, obesitas, jenis kelamin, juga komorbiditas (Brendish *et.al*, 2020). Usia rerata pengidap terkonfirmasi COVID-19 pada 47 tahun, pengidap perempuan sebanyak 41,9%. Penderita COVID-19 berdasarkan hasil sebanyak 23,7% mempunyaiberpenyakit penyerta seperti hipertensi juga berpenyakit paru obstruktif kronik (Guan *et.al*, 2020). Gejala awal COVID-19 yang muncul menurut hasil penelitian terdapat batuk 59,4%, lemas 47,7%, mialgia 46,9%, demam 42,2%, sakit kepala 40,6%, gangguan indra penghidu 38,3%, gangguan indra perasa 32,8%, sakit tenggorokan



26,6% hidung tersumbat 22,7%. Sebanyak 25,8% pengidap menunjukkan disfungsi penghidu juga perasa tanpa ada gejala lain juga 38,3% menunjukkan gejala awal sebagai disfungsi penghidu (Biadsee *et.al*, 2020). *Olfactory dysfunction* awalnya tidak dianggap sebagai gejala penting terhadap berpenyakit COVID-19. Penelitian *olfactory dysfunction* juga augesia sebanyak 488(15,3%) pengidap dari 3.191 pengidap yang muncul pada tahap awal infeksi dengan prevalensi lebih umum pada perempuan lebih muda (Lee *et.al*, 2020). Gangguan penghidu berhubungan dengan infeksi virus yang akan merusak epitel olfaktorius dengan rute transmisi menuju ke sistem saraf pusat (Lee *et.al*, 2020).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka perlu dilakukan penelitian tentang hubungan *olfactory dysfunction* terhadap karakteristik pengidap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## **1.2. Rumusan Permasalahan**

Apakah terdapat hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik pengidap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

## **1.3. Tujuan dari Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Terhadap mengetahui apakah terdapat hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik pengidap COVID-19 berdasarkan usia, jenis kelamin juga komorbid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Semarang.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1. Terhadap mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan jenis kelamin pengidap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.2. Terhadap mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan usia pengidap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.3. Terhadap mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan riwayat komorbid hipertensi pada pengidap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.4. Terhadap mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan riwayat komorbid diabetes millitus pada pengidap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.5. Terhadap mengetahui hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan riwayat komorbid jantung pada pengidap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.6. Terhadap mengetahui hubungan keeratan *olfactory dysfunction* dengan riwayat komorbid asma obstruktif kronik pada pengidap COVID- 19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### 1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini sebagai informasi pengetahuan tambahan terkait hubungan antara *olfactory dysfunction* dengan karakteristik penderita terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Sultan Agung Semarang.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Sebagai klinisi, penelitian ini dapat memberikan gambaran terhadap hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik penderita terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan usia, jenis kelamin juga komorbid terhadap menegakan diagnosis, pengobatan juga pencegahan COVID-19.

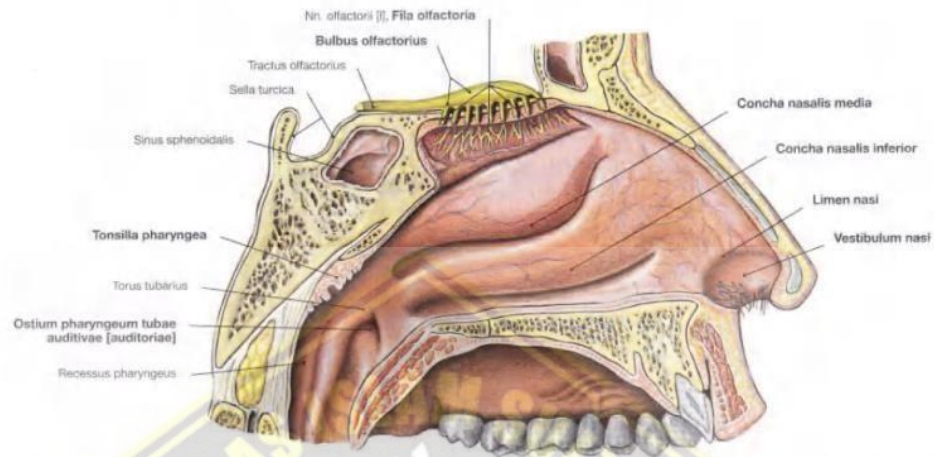
1.4.2.2. Sebagai masyarakat, penelitian ini terhadap memberikan informasi penyuluhan bahwa *olfactory dysfunction* sebagai prediktor yang memuat pada skrining pengidap SARS-COV-2 terhadap faktor usia, jenis kelamin juga komorbid.

1.4.2.3. Sebagai peneliti selanjutnya, penelitian ini terhadap memberikan tambahan referensi tentang *olfactory dysfunction* dengan karakteristik penderita terkonfirmasi COVID-19.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Anatomi Sistem Penghidu



**Gambar 2.1.** Anatomi Sistem Penghidu (Netter, 2014).

##### 2.1.1. Reseptor penghidu atau pars olfactorius.

*Pars olfactorius* terletak pada cavum nasi pada superior nasal yang merupakan epitel kolumnar berlapis semu dengan warna kecoklatan. Warna coklat berasal dari pigmen granula coklat pada sitoplasma kompleks golgi. *Pars olfactorius* pada neuroepitelia olfaktorius mempunyai reseptor olfaktorius sebanyak 10-20 juta. Olfactory rod pada ujung tiap dendrit terdapat silia. Silia dapat menonjol pada permukaan mukus. Sel penunjang atau sel sustentakuler merupakan sel lain yang berada neuroepitelia olfaktorius berfungsi sebagai pemberantas sel reseptor, mengukur ion lokal mukus juga melindungi epitel olfaktorius dari kerusakan benda asing.

Bagian basal sel *olfactorius* terdiri dari kumpulan saraf kecil dari akson akson yang melewati lamina propria yang disebut dengan filia olfactorius juga kemudian akan berlanjut menuju bulbus *olfactorius*. Filia olfactorius adalah penghubung dari sel reseptor penghidu dengan bulbus *olfactorius* (Huriyati & Nelvia, 2014).

Seorang manusia menginhalasi udara dengan odoran mencapai area olfaktorius kemudian masuk di neuroepitel olfaktorius bersama mukus juga berikatan dengan reseptor protein G di silia. G protein coupled receptors atau protein G yang berikatan dengan reseptor olfaktorius akan merubah *adenosine thriphosphate* (ATP) menjadi second messenger yaitu *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) oleh enzim *adenylyl cyclase*. Aktivitas sel akan terbuka pada pintu ion yang menyebabkan natrium (Na<sup>+</sup>) juga kalsium (Ca<sup>2+</sup>) masuk kedalam juga menyebabkan depolarisasi juga masuknya impuls ke bulbus olfaktorius. (Huriyati & Nelvia, 2014)

### 2.1.2. Bulbus Olfactorius

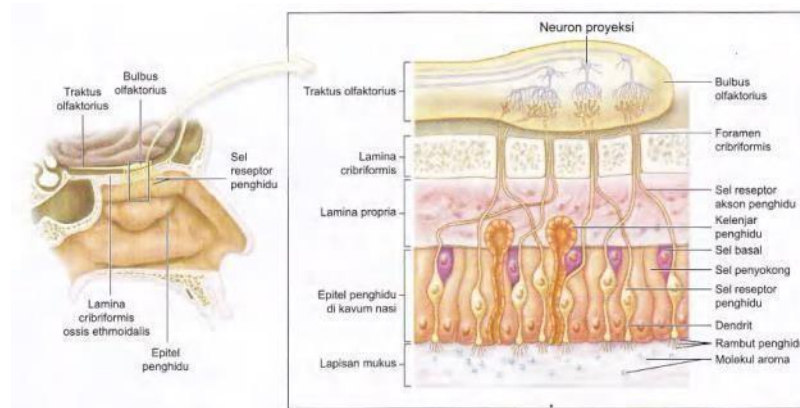
Saraf sentral dimulai dari bagian korteks serebri pada bulbus olfaktorius. Fila atau bundel akson pada saraf penghidu terdapat 50-200 semakin bertambah usia semakin menurun. Bandel akson dari rongga hidung masuk ke lempengkribiformis yang melanjut peralanan impuls ke bulbus olfaktorius (Huriyati & Nelvia, 2014). Bulbus olfaktorius merupakan suatu saraf yang berbentuk lonjong terletak pada dasar fossa anterior pada lobus frontal di lamina kribosa juga

os.ethmoid. Traktus olfaktorius tersusun atas akson sel mitral dengan sel yang terbentuk dari bulbus olfaktorius yang membentuk nukleus olfaktorius. Traktus olfaktorius tersusun atas dua cabang stria olfaktorius medialis juga lateralis (John E. Hall, 2018).

### **2.1.3. Korteks olfaktorius**

Serabut saraf yang terdapat di bulbus olfaktorius akan menuju stria olfaktorius lateralis juga berakhir di korteks olfaktorius primer melalui talamus. Komponen korteks olfaktorius yaitu pusat presepsi hidung disebut korteks frontal. Pada area hipotalamus juga amygdala terdapat pusat emosional pada odoran. Pusat memori pada odoran pada area entorinal. Saraf yang berhubungan dengan sistem penghidu yaitu nervus olfaktorius (N1) yang berfungsi membau odoran. Nervus trigeminus (NV) berfungsi terhadap merasakan stimuli iritasi, rasa terbakar juga dingin, rasa geli serta mendeteksi bau khas yang tajam dari amoniak juga jenis asam lainnya. Saraf terminal (N0) juga organ vomeronasal(VMO)/ organ jacobson's merupakan saraf lain yang terdapat di sistem hidung (Huriyati and Nelvia, 2014).

## 2.2. Histologi Sistem Penghidu



**Gambar 2.2.** Epitel penghidu  
(Janqueira, 2012)

Epitel olfaktorius merupakan epitel bertingkat semu silindris tinggi yang terletak di bagian superior rongga hidung berfungsi terhadap menerjemahkan udara yang masuk dengan dapat mendeteksi juga meruskan bau-bau (Ganong *et.al.*, 2014). Epitel olfaktorius mempunyai 3 jenis sel yaitu sel olfaktorius, sel basal juga selpenyokong (Sherwood, 2014). Sel olfaktorius atau epitheliocytus sensorius merupakan neuron bipolar sensorik yang tersebar di bagian apikal di sel penyokong juga sel basal epitel olfaktorius (Ganong *et.al.*, 2014). Sel olfaktorius terletak menyebar diseluruh epitel olfaktorius berupa bulbus bulat kecil yang dinamakan vesikel olfaktorius. Silia olfaktorius nonmotil terdapat pada sejajar permukaan epitel, terjulur dari setiap vesikel olfaktorius yang berfungsi sebagai reseptor bau (Ganong *et.al.*, 2014). Di bawah epitel olfaktorius terdapat saraf olfaktorius (*nervi olfactorii*) juga kelenjar olfaktorius (*glandula olfactoria*). *Glandula olfactoria (bowman)* merupakan penghasil cairan serosa yang membahsai silia berfungsi sebagai pelarut molekul bau terhadap mendeteksi oleh sel olfaktorius

(Ganong et al., 2014).

Sel penyokong atau *epitheliocytus sustenans* (sel sustentakular) merupakan bentuk memanjang dengan inti lonjong terletak lebih superfisial di epitel berfungsi memberi penunjang mekanis terhadap sel olfaktorius sejugakkan, Sel basal (*epitheliocytus* basal) berfungsi terhadap sel induk yang menghasilkan sel olfaktorius juga sel penyokong yang baru di epitel olfaktorius (Ganong et al., 2014).

### 2.3. Fisiologi Sistem Penghidu

Secara fisiologi, sistem penghidu mempunyai fungsi sebagai sistem respirasi juga sebagai fungsi sensorik dapat bekerja ketika partikel odoran yang akan terhirup oleh hidung. Sel reseptor yang berfungsi sebagai sensasi penghidu adalah sel olfaktorius. Sel olfaktorius merupakan sel bipolar yang berasal dari SSP (sistem saraf pusat) terdiri sekitar 100 juta sel pada epitel olfaktorius yang tersebar di antara sel penyangga. Pada ujung mukosa juga sel olfaktorius akan terdapat tonjolan yang keluar sekitar 4 sampai 25 rambut olfaktorius yang disebut silia olfaktorius berfungsi sebagai proyeksi di dalam mukus yang melapisi rongga hidung bagian dalam. Silia olfaktorius akan memberikan rangsangan kimia seperti zat yang berbau yang tercium di hidung pada permukaan membran olfaktorius (Ganong et al., 2014).

Proses ini akan menyebar secara difusi ke dalam mukus yang menutupi silia (Ganong et al., 2014). Bau akan berikatan dengan bagian protein reseptor yang akan melipat ke arah dalam juga luar sebanyak tujuh kali. Bau akan berikatan dengan melipat ke arah dalam kemudian, bagian dalam protein yang



melipat akan saling berpasangan terhadap membentuk protein-G (Ganong et al., 2014). Pada perangsangan protein reseptor, subunit alfa akan memecahkan diri dari protein-G juga segera mengaktifasi adenilat siklase terhadap mengaktifasi siklase yang dapat merubah adenosine thriphosphate (ATP) menjadi cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) mengaktifasi protein pada membran lain dekatnya yaitu membuka jalan ion natrium ( $\text{Na}^+$ ) yang sejumlah besar ionnya melewati sitoplasma sel reseptor. Peningkatan potensial listrik positif akan terjadi juga akan merangsang neuron *olfaktorius* juga mengantar potensial aksi menuju ke sistem saraf pusat yang menyebabkan terdeteksinya bau (Ganong et al., 2014). Faktor fisik yang mempegaruhi derajat perangsangan partikel odoran yaitu zat yang dapat menguap sehingga terhirup baunya kedalam hidung, zat sedikit larut dalam air terhadap mencapai silia dengan melewati mukus juga zat bau yang sedikit larut lemak karena bagian lipid pada silium merupakan suatu penghalang yang lemah terhadap bau yang tidak larut lemak (Ganong et al., 2014).

Bulbus olfaktorius merupakan pembesaran pada ujungnya yang berbentuk bulat yang sebenarnya merupakan pertumbuhan jaringan otak dari otak ke anterior bersama dengan traktus olfaktorius. Dari traktus olfaktorius kemudian impuls diteruskan menuju otak melalui area olfaktorius medial juga area olfaktorius lateral. Impuls area olfaktorius medial merupakan kelompok nuklei yang beradapada midbasal otak di sebelah depan hipotalamus juga sebagian besar melewati midhipotalamus juga sistem limbic sebagai penguat

respon primitive terhadap bau makanan yang menimbulkan rasa lapar. Impus pada area olfaktorius lateral yaitu koreks prepiriformis juga kortikal nuclei amigdala yang melewati sistem limbik yaitu hipokampus yang masuk pada bagian anteromedial di lobus temporal yang mempengaruhi sistem limbik seperti antisipasi makanan yang membuat mual juga muntah (John E. Hall, 2018). Penelitian lain menunjukkan jaras sinyal kearahdorsomedial nukleus talamik kemudian kearah lateroposterior korteks orbito frontal yang merupakan presepsi secara sadar. Molekul zat penghidu bertemu dengan protein satu atau lebih pada reseptor yang spesifik yang terdapa pada membran sel reseptor, menyebabkan potensian aksi akan diteruskan saraf pusat (John E. Hall, 2018).

## **2.4. *Olfactory Dysfunction***

### **2.4.1. Definisi *Olfactorius Dysfunction***

*Olfactory dysfunction* adalah hilangnya kemampuan seseorang terhadap mencium bau, baik sebagian maupun secara total (alodoker, 2018). *Olfactorius dysfunction* pada pengidap infeksi COVID-19 dapat berupa *olfactory dysfunction*, *parosmia*, *hyposmia* atau *cacosmia* (Wib & Ika, 2021). Klasifikasi *Olfactory Dysfunction* yaitu *olfactory dysfunction* (ketidakmampuan merasakan sensasi penghidu), *hyposmia* (menurunnya sensitivitas penghidu), *disosmia* (kesalahan presepsi penghidu), *hiperosmia* (peningkatan sensitivitas penghidu), *agnosia olfactory* (ketidakmampuan mengidentifikasi pembau), *pantosmia* (keadaan merasakan sensasi

bau akan tetapi tidak ada stimulus bay) juga presbiomia (penurunan indra penghidu akibat penuaan) (Siallagan, 2021).

#### **2.4.2. Etiologi *Olfactorius dysfunction***

Etiologi gangguan penghidu terdapat 3 teori yaitu :

##### **1. Gangguan konduktif**

Gangguan konduktif merupakan suatu gangguan dengan berkurangnya odoran sampai ke neuroepitel olfaktorius serta gangguan pengikatan pada protein G. Berpenyakit akibat gangguan konduktif yaitu rhinitis termasuk rhinitis alergi, akut atau toksik. Berpenyakit sinus kronik yang menyebabkan penurunan fungsi penghidu (Raviv and Kern, 2006).

##### **2. Gangguan sensoris**

Gangguan sensoris merupakan suatu gangguan dengan kerusakan langsung pada neuroepitel olfaktorius. Gangguan sensoris akan melepaskan mediator inflamasi oleh limfosit, makrofag juga eosinofil yang bersifat toksik terhadap reseptor neuroepitel olfaktorius sehingga menyebabkan kerusakan neuroepitel olfaktorius misalnya pada infeksi saluran atas atau polusi udara toksik. Berpenyakit infeksi saluran atas dapat mengganggu transduksi sinyal penghiduan karena virus merusak sel reseptor olfaktorius sehingga terjadi kerusakan langsung pada epitel olfaktorius atau jalur sentral (Wrobel and Leopold, 2005).

### 3. Gangguan neural atau saraf

Gangguan saraf terjadi pada kerusakan bulbus olfaktorius juga jalur sentral olfaktorius misal pada penderita berpenyakit neuodegeneratif, trauma kepala, tumor intranasal atau intrakranial. Pada berpenyakit degeneratif pada sistem saraf pusat misal parkinson, alzheimer, juga penuaan normal dapat mengakibatkan hiposmia. Penurunan fungsi penghidu pada berpenyakit alzheimer dianggap sebagai gejala awal berpenyakit juga gangguannya bisa lebih parah dibandingkan dengan fungsi pengecap. Penyumbatan di rongga hidung karena massa atau tumor dapat menghalangi partikel mencapai ke epitel olfaktorius sehingga sistem penghidu tidak dapat menerima partikel odoran. Trauma kepala dapat menyebabkan kerusakan pada epitel olfaktorius juga gangguan aliran udara dihidung karena trauma menyebabkan hematoma pada mukosa hidung atau luka pada neuroepitel olfaktorius. Kerusakan dapat juga terjadi di bulbus olfaktorius, serabut saraf olfaktorius juga di otak pada regi frontal, temporal juga orbitofrontal (Raviv and Kern, 2006).

#### 2.4.3. Patofisiologi *Olfactorius dysfunction*

Gangguan sistem penghidu terjadi saat terdapat partikel odoran yang masuk kehidung juga masuk melalui kontak epitel olfaktori yang berada di superior hidung diantara septum juga concha nasal media. Epitel olfaktorius merupakan neuroepitel kolumnar dimana sel basal

yang berada dilapisan dalam terdapat suatu saraf reseptor penghidu yang disebut neuron reseptor olfaktorius (ORNs). Partikel odoran yang berasal dari luar tubuh seperti lingkungan (suhu, racun, trauma dll) akan masuk ke rongga hidung juga berikatan dengan mukus olfaktorius kemudian akan mempresentasikan partikel odoran. Protein G sebagai *second messenger* di silia akan menghasilkan enzim adenyl cyclase yang akan mengubah adenosine triphosphate (ATP) menjadi second messenger yaitu cyclic adenosine monophosphate (cAMP) oleh enzim adenyl cyclase. Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) meningkat akan membuka jalan ion natrium ( $\text{Na}^+$ ) juga kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) masuk kedalam juga menyebabkan depolarisasi juga meneruskan impuls ke akson sel olfaktorius juga bersinap di bulbus olfaktorius. Depolarisasi akan memicu potensial aksi juga merangsang saraf saraf yang menuju nervus olfaktorius. Terdapat empat etiologi gangguan penghidu yang berpengaruh yaitu trauma, infeksi virus, gangguan penghidu sinusitis atau poliposis nasi, juga gangguan penghidu penuaan. trauma : gangguan penghidu disebabkan karena terjadinya trauma dapat menyebabkan rusak atau hilangnya struktur saraf penghidu seperti pemutusan fila olfaktorius atau pembengkakan area otak yang berhubungan dengan olfaktorius sekunder seperti korteks olfaktorius. infeksi virus : virus masuk melalui saluran pernafasan yaitu hidung dapat menyebabkan kerusakan ORNs (neuron reseptor olfaktorius).

Sinusitis atau polyposis nasi terdapat gangguan konduktif yang menutupi saluran nafas juga reseptor penghidu tidak dapat diterjemahkan. Gangguan penghidu karena penurunan sensitivitas penghidu karena penuaan yaitu parkinson atau alzheimer (Huriyati & Nelvia, 2014)

## 2.5. COVID-19

### 2.5.1. Definisi COVID-19

COVID-19 atau *coronavirus* merupakan berpenyakit infeksi menular yang sangat cepat yang baru ditemukan jenisnya juga menyebabkan wabah pandemi yang menyerang infeksi saluran pernafasan. COVID-19 merupakan suatu berpenyakit yang disebabkan oleh virus *SARS-CoV-2* (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) yang merupakan transmisi dari hewan ke manusia atau zoonosis (KEMKESRI, 2020). Di Tiongkok pada Desember 2019 menemukan kasus pneumonia yang etiologinya belum diketahui. Kemudian WHO pada tanggal 11 Maret 2020 mengumumkan corona virus menjadi pandemi dunia. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020 sebanyak 2 orang juga hingga kini semakin bertambah (PDPI et al., 2020).

Virus corona merupakan penularan dari hewan ke manusia atau zoonosis. Pada COVID-19 belum diketahui terkait hewan penularannya. Infeksi COVID-19 telah menyebar diberbagai negara oleh paparan droplet dari manusia yang bergejala atau simtomatik.

Droplet adalah cairan yang keluar bisa dari bernafas, batuk, bersin, berbicara, menyanyi atau yang lain dengan mengeluarkan droplet yang mengeluarkan virus yang kemudian akan masuk melalui mukosa mulut atau hidung bahkan konjungtiva mata. Droplet merupakan suatu cairan yang berasal dari saluran pencernaan. Penularan virus corona ini selain dari kontak langsung terdapat juga tidak langsung yaitu melalui suatu benda atau permukaan seperti jatuh kelantai, baju, kursi, meja atau lainnya yang sebelumnya terkontaminasi dari droplet penderita bergejala atau terkonfirmasi COVID-19. Droplet kemudian hidup di dinding saluran pernafasan dari hidung hingga alveolus (Fatoni et al., 2015).

Pada udara bebas virus corona akan hidup selama 3 jam juga menempel lebih lama pada benda-benda setelah dikeluarkan dari droplet penderita COVID-19. Pada benda plastik virus corona dapat hidup selama 72 jam, benda stainless steel hidup selama 48 jam kemudian kardus juga kertas virus ini dapat bertahan selama 24 jam, benda dengan bahan temabaga akan hidup selama 4 jam. (Pane et al., 2018)

### **2.5.2. Etiologi COVID-19**

Patogen penyebab berpenyakit COVID-19 sebagaii agen utama yaitu SARS- CoV-2 yang muncul wabah berpenyakit pernapasan (KEMKESRI, 2020). *Coronavirus* merupakan etiologi COVID-19 dengan genus betacoronavirus, subgenus sarbecovirus bernama

SARS-CoV-2 (Susilo *et.al.*, 2020).

### 2.5.3. Gejala Klinis COVID-19

(KEMKESRI,2020) menyatakan tingkat keparahan gejala corona virus yaitu tanpa gejala, gejala ringan, gejala sejugag , gejala berat juga gejala kritis:

1. Tanpa tanda juga gejala pengidap terkonfirmasi infeksi COVID-19 dengan hasil uji SARS-CoV-2 positif. Pada kasus tanpa gejala biasanya penyebabnya karena riwayat kontak dengan pengidap konfirmasi COVID-19 dengan dilakukan pengambilan specimen terhadap pemeriksaan RT-PCR pada hari ke1-14 serta dilakukan tatalaksana karantina rumah.
2. Gejala ringan COVID-19 adalah gejala infeksi saluran atas seperti demam, fatigue, mialgia, batuk, pilek, bersin juga nyeri tenggorokan. Apabila tidak disertai demam dapat berupa keluhan lain dari saluran gastrointestinal seperti mual, muntah, nyeri perut, diare juga gejala lainnya. Pengidap gejala ringan biasanya memiliki riwayat dari negara atau wilayah transmisi lokal. Pemeriksaan RT-PCR diambil dari specimen hari ke 1- 2 dengan tatalaksana dapat dilakukan isolasi diri di rumah.
3. Gejala sejugag ditandai dari tanda klinis pneumonia seperti demam, batuk, takipnu disertai atau tanpa wheezing atau ronki tanpa distressi napas juga hipoksemi. Pengidap gejala sejugag biasanya memiliki riwayat dari negara atau wilayah transmisi



lokal. Pemeriksaan RT-PCR diambil dari specimen hari ke 1-2 dengan tatalaksana dapat dilakukan rawat di RS Darurat.

4. Gejala berat ditandai dengan tanda klinis pada pneumonia berat berupa napas cuping hidung, sianosis, retraktil subkostal, desaturasi (saturasi oksigen <92%). Tanda juga gejala bahaya umum seperti kejang, penurunan kesadaran, muntah, juga tidak dapat minum. Pengidap gejala berat biasanya memiliki riwayat dari negara atau wilayah transmisi lokal. Pemeriksaan RT-PCR diambil dari specimen hari ke 1-2 dengan tatalaksana dapat dilakukan rawat di RS rujukan.
5. Gejala kritis yaitu pengidap dengan perburukan cepat menjadi ARDS (acute respiratory distress syndrome) atau gagal nafas disertai syok, ensefalopati, gagal jantung, koagulopati, gagal ginjal akut, atau manifestasi sepsis lainnya.

#### **2.5.4. Patogenesis COVID-19**

Pada masa pandemi COVID-19, banyak terlihat adanya gangguan-gangguan yang muncul pada fungsi hidung dan sinus paranasal. Rongga hidung dan sinus paranasal adalah rute terhadap infeksi yang berguna untuk berkembangnya virus sehingga harus dilakukan pengawasan. Tingginya muatan virus (viral load) pada sekresi sinonasal juga merefleksikan tingginya risiko penularan pada tenaga kesehatan juga beberapa prosedur rinologi. Walaupun gejala sinonasal tampaknya bukan merupakan gejala utama presentasi klinik

COVID-19, tetapi penurunan fungsi penghidu perlu diperhatikan sebagai bagian dari gejala COVID-19. Olfactory dysfunction harus diwaspadai pada pasien yang muncul secara mendadak tanpa disertai sumbatan hidung karena dapat menunjukkan salah satu indikator terinfeksi penyakit COVID-19 (Bashiruddin, 2020).

Mekanisme patofisiologi terjadinya Olfactory dysfunction dan gangguan perasa pada penderita COVID-19 belum banyak diketahui. Hipotesis yang diajukan sebagai patogenesis olfactory dysfunction dari paparan infeksi SARS-CoV2 dengan melalui jalur sentral dan jalur perifer . Olfactory dysfunction pada COVID-19 paparannya melalui jalur sentral dari virus yang akan memapar pada reseptor olfaktorius pada neuro-epitelnya kemudian akan meluas ke bulbus olfaktorius serta medula oblongata kemudian akan berakhir pada komplikasi fatal yaitu gagal napas akut. Hipotesis ini didukung oleh data penelitian tikus transgenik yang diberikan tetes hidung virus SARS-CoV1, yang serupa dengan infeksi otak akibat SARS-CoV2 melalui jaras saraf olfaktorius menuju talamus juga batang otak (Bashiruddin, 2020).

Hipotesis mengakibatkan gangguan fungsi penghidu sensorineural dapat melalui jalur perifer didukung oleh bukti bahwa infeksi virus pada saluran napas dapat terjadi gangguan penghidu oleh akibat kerusakan terbatas pada epitel sensorik-olfaktorik. Pembuktiannya bisa didapati pada kasus olfactory dysfunction akibat

infeksi virus Rino, virus Corona, virus Parainfluenza juga Epstein-Barr pada penderita olfactory dysfunction pasca infeksi virus. Virus-virus ini mengakibatkan kerusakan melalui mekanisme sumbatan hidung atau invasi langsung yang mengakibatkan kerusakan pada epitel olfaktorius yang berada di atap hidung juga mengakibatkan olfactory dysfunction temporer maupun persisten (Bashiruddin, 2020).

Anatomi yang unik dari nervus dan bulbus olfaktorius di rongga hidung dengan otak, memungkinkan adanya saluran khusus antara epitel hidung juga otak sehingga virus Corona dapat memasuki otak melalui jalur olfaktorius pada tahap awal infeksi atau vaksinasi hidung. Virus Corona dapat mencapai seluruh otak juga cairan serebrospinal melalui nervus juga bulbus olfaktorius dalam waktu 7 hari, juga menyebabkan reaksi inflamasi juga demielinisasi pada tempat tersebut (Bashiruddin, 2020).

Tatalaksana secara umum pada penderita COVID-19 yang terkonfirmasi adalah kewenangan juga kompetensi dokter Spesialis Berpenyakit Paru serta Spesialis Berpenyakit Dalam. Hidroklorokuin, anti-virus, anti bakteri sebagai terapi utamadiberikan bersama terapi simptomatik seperti analgetik, mukolitik, juga terapi suportif lainnya. Sejugagkan penatalaksanaan kasus olfactory dysfunction sebagai manifestasi gejala COVID-19 dilakukan oleh Dokter Spesialis T.H.T.K.L, pada prinsipnya sesuai penatalaksanaan kasus olfactory

dysfunction yang disebabkan infeksi virus lainnya, yaitu kombinasi penggunaan cuci hidung menggunakan larutan NaCl 0.9%, kortikosteroid intranasal, dekonjestan topikal, juga preparat Zinc.

Sejauh ini terdapat satu publikasi terapi olfactory dysfunction pada COVID-19 seperti yang dilaporkan oleh Lechien dkk (2020), yang mencakup terapi secara umum, yaitu parasetamol (62.4%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) (9.8%), irigasi hidung dengan larutan NaCl 0.9% (9.6%), klorokuin (7.9%), mukolitik (5.0%), juga kortikosteroid oral (1.4%) serta antibiotika oral. Modalitas telemedicine atau konsultasi daring dilakukan pada 42.6% penderita yang memperolehkan peresepan obat . Diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap investigasi juga mencari karakteristik fungsi penghidu juga pengecap pada penderita COVID-19 sehingga tatalaksana menjadi lebih terarah. Terhadap di Indonesia, kami mengajak para tenaga kesehatan yang menemukan kasus gangguan penghidu juga gangguan pengecap serta mencurigainya terkait dengan COVID-19 baik terkonfirmasi maupun yang tidak/belum mampu dilakukan uji diagnostik baku emas dengan pemeriksaan RT-PCR, berpartisipasi dalam survei elektronik yang akan dianalisis juga dilaporkan oleh Tim Olfactory dysfunction Kodi Rinologi PERHATI-KL.

Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 ketika masuk kedalam sel akan ditangkap oleh antigen virus dengan bantuan major

histocompatibilitay complex (MHC) ini kemudian akan menstimulasi respon imunitas seluler juga hormonal yang akan terbentuk IgM juga IgG yang dimediasi oleh sel T juga sel B yang peka terhadap virus SARS-CoV. IgM akan hilang hingga minggu ke-12 sejugagkan IgG akan tetap bertahan jangka panjang sebagai memori yang spesifik terhadap SARS-CoV yang dapat ditemukan setelah sembuh 4 tahun sel T CD4+ juga CD8+. (Susilo et.al, 2020)

## **2.6. Karakteristik Pengidap COVID-19**

Hasil penelitian menyebutkan bahwa pengidap COVID-19 besar kemungkinan terjadi pada orang lanjut usia dengan riwayat komorbiditas seperti kardivakular, paru paru kronis, diabetes millitus, serta berpenyakit hipertensi. (Kumar *et.al*, 2020).

### **2.6.1. Karakteristik Demografi**

#### **1. Umur**

Pengidap COVID-19 sangat erat kaitanya dengan seorang lanjut usia kerana proses degeneratif baik anatomi juga fisiologi tubuh yang menurun. Pada seorang lanjut usia akan mendapati kelalaian dalam menjalankan protokol kesehatan serta penambahan berpenyakit penyerta menyebabkan mudah terkena infeksi. (hidayani, 2020) Pada penelitian dari cina didapatkan umur  $\geq 65$  tahun didapatkan 38,1% dari 1007 jumlah pengidap. Umur 60-64 tahun sebanyak 36,0%, usia 15-49 tahun sebanyak 25,4% juga 0-15 tahun sebanyak 0,5%. Proses penuaan akan

melemahkan sel T juga sel B, peningkatan sitokin proinflamasi yang mengendalikan defisiensi replikasi virus juga respon proinflamasi berkepanjangan sehingga seorang lanjut usia menghasilkan hasil yang buruk (Cen *et.al*, 2020). Pada penelitian Huang (2020) pengidap COVID-19 usia rata rata positif virus SARS-CoV-2 pada lanjut usia yaitu 49 tahun, karena reaksi immunosenescence dengan berkurang juga penuaan terhadap fungsi sistem imun. Penuaan terhadap sistem imun (*immunosenescence*) akan bersamaan dengan riwayat komorbid (hipertensi, diabetes mellitus, kardiovaskular, PPOK) pada setiap orang yang akan meningkatkan angka kematian kasus secara signifikan. (Kumar *et.al*, 2020)

## 2. Jenis kelamin

Jenis kelamin laki laki lebih beresiko terkena COVID-19 dari pada perempuan karena faktor kromosom juga hormon. Perempuan mempunyai kromosom X juga hormon seks yaitu progesteron yang tinggi berfungsi sebagai imunitas bawaan juga adaptif, sehingga perempuan lebih terproteksi terhadap paparan virus COVID-19. Seorang laki laki sering keluar rumah terhadap bekerja jadi mudah rentan terkena paparan virus COVID-19 (Hidayani, 2020). Pada jurnal dikatakan nilai HR laki laki 1,793 yang artinya laki laki beresiko 1,793 kali lebih besar dibanding perempuan terhadap terkena COVID-19 (Cen *et.al*, 2020). SARS-

CoV-2 mengguankan reseptor ACE2 terhadap masuk di suatu organ. Pada laki laki ekspresi ACE2 ditemukan pada spermatogonia, sel leydig juga sel serotoli. Ekspesi protein TMPRSS2 juga berpengaruh terhadap masuknya virus SARS-CoV-2 yang terdapat pada organ testis seperti spermatid, spermatogonia juga sel epitel prostat. Pada pengidap terkonfirmasi COVID-19 setelah virus SARS-CoV-2 masuk tubuh akan melakukan perlawanan oleh sitokin sitokin pada mediator inflamasi. Laki laki memperoleh bajuga sitokin dari hormon testosteron basal sebagai perlawanan inflamasi. (Zayani, 2021)

### 3. Karakteristik Komorbid

#### a. Berpenyakit komorbid hipertensi

Hipertensi dinyatakan sebagai berpenyakit paling berbahaya di masa pandemi Covid-19. Pasalnya, data terkini penderita Covid-19 menunjukkan hipertensi menjadi komorbid tertinggi yaitu sebesar 50,1 persen juga dapat memperburuk kondisi penderita Covid-19. Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi sirkulasi darah yang kuat pada jantung juga dinding pembuluhdarah di seluruh tubuh. Hipertensi ditandai nilai pengukuran tekanan darah yang berada di atas 140/90 mmHg. Tekanan darah yang terlalu tinggi mengakibatkan jantung bekerja lebih keras ketika memompa darah ke seluruh tubuh. Hal ini berpotensi

terjadinya kerusakan organ dalam tubuh seperti jantung juga paru-paru. Orang yang mempunyai hipertensi seringkali tidak sadar karena berpenyakit ini sering tidak terdeteksi. Beberapa faktor risiko yang menjadi penyebab seseorang mempunyai hipertensi antara lain lanjut usia, mempunyai keluarga yang mempunyai hipertensi, merokok, juga jarang berolahraga. Hipertensi dapat memperburuk kondisi pengidap COVID-19 karena berpenyakit ini berhubungan dengan seluruh organ tubuh, terutama jantung juga paru-paru. Imun tubuh pengidap harus berjuang melawan dua berpenyakit ini. Faktor risiko kematian pun menjadi lebih tinggi (Alodokter, 2020)

SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel akan berikatan dengan ACE-2 di paru paru. Pengidap hipertensi mengkonsumsi obat antihipertensi yaitu ACE inhibitor juga ARB yang akan meningkatkan ACE-2, sehingga secara teori dapat meningkatkan ikatan virus SARS-CoV-2 ke paru-paru. Peningkatan ACE-2 akan menyebabkan pengurangan kerusakan paru paru juga organ lain yang mempunyai reseptor ACE-2. Penggunaan obat ACE inhibitor dengan ARB dilanjutkan sebagai kontrol hipertensi juga tidak terdapat hubungan yang jelas dalam meningkatkan progresivitas berpenyakit COVID-19.(PDPI *et.al*, 2020)

b. Berpenyakit komorbid cardiovascular



Berpenyakit kardiovaskular memiliki riwayat 2-3 kali lipat terhadap terkena covid-19 dengan manifestasi berat. Dasar mekanisme berpenyakit kardiovaskular terhadap covid-19 meliputi iskemia miokard akut, miokarditis, cedera ginjal akut, hipervolemia, sindroma distress napas akut, takikardia, kardiomiopati juga infark. (PDPI *et.al*, 2020)

c. Berpenyakit komorbid diabetes mellitus.

Diabetes juga termasuk berpenyakit komorbid yang membuat kondisi pengidap COVID-19 memburuk. Diabetes adalah berpenyakit kronis yang ditandai dengan tingginya gula dalam darah. Gula darah yang tinggi dapat merusak organ tubuh seperti jantung, ginjal, juga mata. Terkait COVID-19, pengidap yang mempunyai berpenyakit penyerta diabetes berpotensi mendapati tingkat keparahan yang lebih besar. Hal ini disebabkan frekuensi level gula darah juga komplikasi diabetes lainnya. Penderita diabetes harus menjaga kadar gula darahnya agar tidak terjadi komplikasi juga menghindari keparahan COVID-19 (Kumar *et.al*, 2020).

Proses yang dilalui yaitu SARS-CoV-2 akan masuk ke dalam sel bersama reseptor ACE-2. ACE-2 diekspresikan pada sel epitel alveolus di paru-paru bagian atas, jantung, pankreas, epitel usus, epitel tubulus ginjal, juga endotelium. Diabetes merupakan faktor predisposisi infeksi SARS-CoV-2 dengan

beberapa mekanisme. Pada penelitian tikus ditemukan peningkatan ekspresi ACE-2 tetapi penelitian ini belum jelas mengenai pengaruh orang diabetes terhadap terinfeksi SARS-CoV-2. Diabetes juga dikaitkan peningkatan furin sebagai protease membran tipe-1, yang mungkin akan membantu replikasi virus. Gangguan fungsi sel T juga beberapa sitokin akan mendapati peningkatan pada infeksi SARS-CoV-2 yaitu meningkatnya IL-6 (Kumar *et.al*, 2020).

d. Berpenyakit komorbid asma

Asma merupakan berpenyakit yang menyerang saluran pernafasan juga diduga dapat memperburuk pengidap yang terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat komorbid asma. Berdasarkan data didapatkan 3 (2.9 %) responden yang terinfeksi COVID – 19 mendapati asma, dengan 3 status meninggal. Seseorang dengan asma akan lebih rentan terhadap infeksi virus, dimana selain asma berkaitan dengan sistem pernafasan, asma juga menjadi salah satu gejala yang timbul dirasakan seseorang dengan komorbid lainnya pada pengidap yang terinfeksi COVID– 19 (Hasanah, 2021).

Hal tersebut sejalan dengan Zhao, dkk (2020) yang menjelaskan bahwa berdasarkan riwayat, diasumsikan bahwa asma merupakan salah satu faktor risiko potensial COVID-19. Hal tersebut didukung dengan penelitian Liu, dkk (2020) yang

menjelaskan bahwa pengidap dengan komorbid asma jika dibiarkan tidak terkontrol, infeksi virus ini dapat menimbulkan gejala yang parah. Orang dengan asma mempunyai respon imun antivirus bawaan yang tertunda juga sekresi IFN- yang terganggu, yang membuat orang lebih rentan terhadap mengembangkan komplikasi yang parah. Asma, bersama dengan berpenyakit kronis paru lainnya, dikaitkan dengan SARS (1,4%) juga MERS (13%), yang menyebabkan gejala parah.

#### **2.6.2. Hubungan *Olfactory Dysfunction* Dengan Karakteristik Pengidap Covid-19**

Gangguan penghidu penyebabnya masih belum diketahui. Berdasarkan etiologi salah satu berasal dari infeksi virus. Virus SARS-CoV-2 akan masuk ke dalam tubuh penderita melalui paparan droplet dari pengidap COVID-19. Virus akan menginfeksi epitel olfaktori yang menyebabkan reaksi peradangan pada gangguan indra penghidu juga perasan. Masuknya virus ke dalam sepanjang saraf penghidu dengan jalur virus ke SSP. Sel olfaktori dapat mengalami kerusakan yang menyebabkan digantikan oleh sel lain yang tidak mempunyai reseptor penghidu. Sel olfaktorius beregenerasi terus menerus, kemampuan terhadap regenerasi ini mungkin berkurang dengan bertambahnya usia yang bisa menjadi penyebab meningkatnya kerentanan sistem penghidu terhadap berpenyakit virus juga

penurunan fungsi penghidu pada lansia. Semakin bertambahnya usia kemampuan penghidu akan berkurang. Beberapa teori mengungkapkan penyebab menurunnya kemampuan penghidu yaitu karena perubahan anatomi dengan penurunan area olfaktorius, penurunan aktivitas dari korteks olfaktori juga penurunan jumlah sel mitral pada bulbus olfaktorius. Penuaan akan menyebabkan berkurangnya ekspresi dari tight junction atau zonula occludens (ZO-1) yang akan menjadi penghalang epitel yang mempengaruhi permabilitas epitel (Huang *et.al*, 2020).

Lansia akan mendapati suatu perubahan dalam sistem imun karena faktor penuaan. Penurunan imunitas pada penuaan akan menyebabkan kerentanan terhadap infeksi saluran pernafasan dengan berkurangnya mukosa barrier, penurunan aktifitas silis di paru juga respon imun terhadap mikroorganisme patogen.

Gangguan penghidu akan mudah ditemukan pada seseorang jenis kelamin laki laki lebih sering dari pada perempuan. Faktor hormonal berperan aktif sebagai pelindung awal kehidupan otak hingga menopause. Hormon estrogen juga progesteron perempuan memainkan peran penting dalam imunitas bawaan juga adaptif. Riwayat komorbid seperti hipertensi dengan pengidap mengkonsumsi obat obatan ACEi akan berpengaruh terhadap terjadinya gangguan penghidu pada potensial aksi sel membran, gangguan neurotransmitter juga perubahan mukus (Alfhad *et al.*, 2020). Penderita diabetes militus

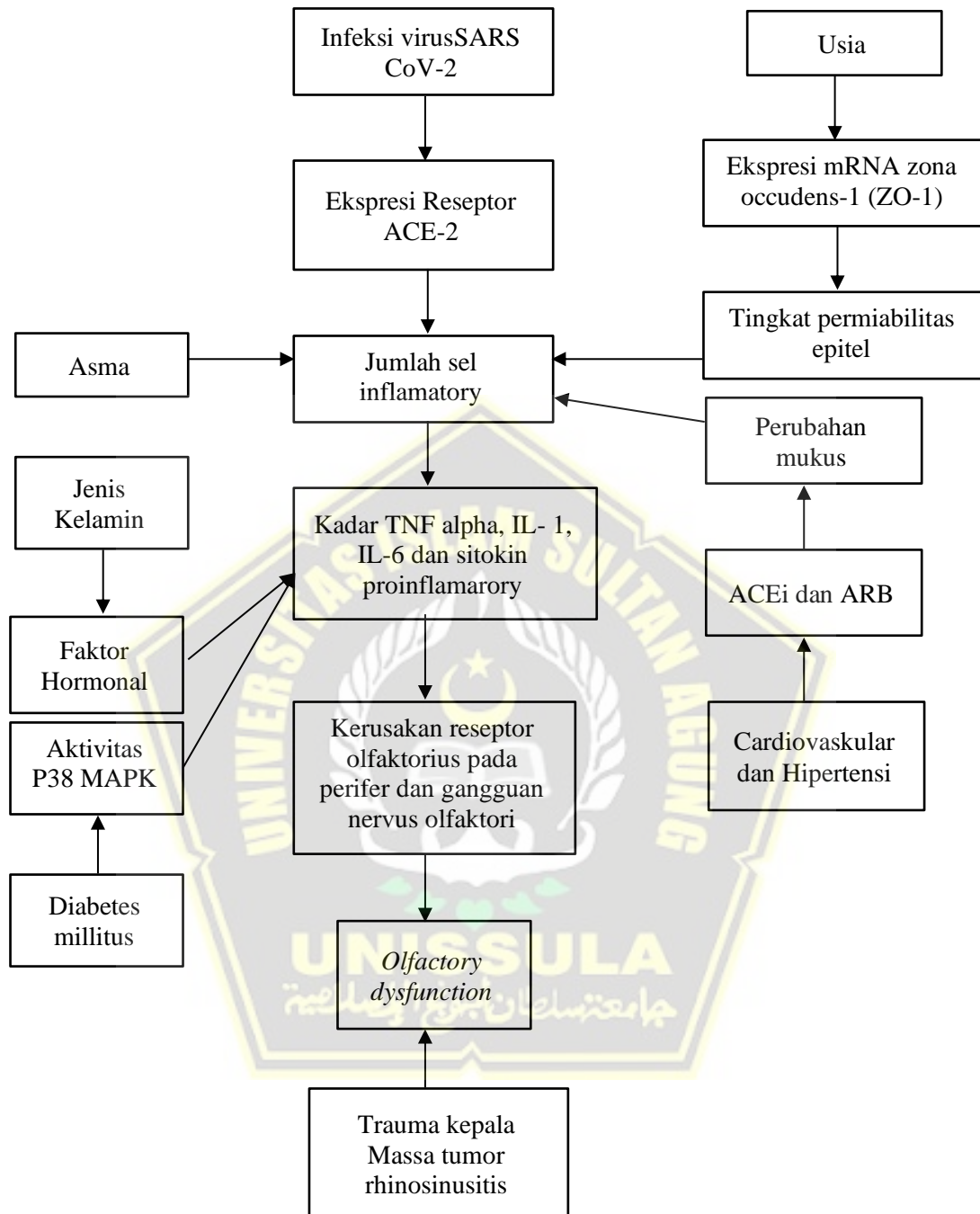
menyebabkan peningkatan sekresi hormon hiperglikemik yang akan menurunkan ambilan glukosa sehingga menyebabkan perlambatan terbentuknya ATP/energi. Peningkatan mediator p38 MAPK di sel endotel akan meningkatkan pengeluaran mediator inflamasi ROS (Reactive Oxygen Species) yang berhubungan dengan sitokin juga oksijuga (Sharma *et.al*, 2010).

Gangguan penghidu pada virus SARS-CoV-2 mekanismenya masih dalam tahap penelitian. Virus COVID-19 masuk melalui hidung pada sel epitel olfaktorius kemudian akan bertemu reseptor angiotensin converting enzim 2 yang relatif tinggi pada hidung. Virus SARS-CoV-2 masuk bersamaan dengan ACE2 yang menyebabkan gangguan pada neuroepitel olfaktorius. Neuroepitel olfaktorius akan mendapati reaksi inflamasi karena paparan virus yang menyebabkan kerusakan fungsi nervus olfaktorius. Kerusakan tersebut menyebabkan gangguan penghidu sementara atau presisten. (Fatoni *et.al*, 2015) Sel sel yang mendapati inflamasi akan meningkatkan mediator pro-inflamasi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-2, RNF- alfa juga lain lain. Virus SARS-CoV-2 akan melewati jalur sentral dengan menginvasi neuroepitel pada resptor olfaktorius, kemudian melanjutkan ke bulbus olfaktorius hingga medula oblongata di batang otak juga dapat berakhir menjadi gagal nafas akut. Penelitian lain juga menunjukkan infeksi virus pada jalur perifer yang menyebabkan gangguan penghidu sensorineural yang menyerang epitel sensorik

olfaktorik mendapati kerusakan di superior hidung. Virus SAR-CoV-2 dalam waktu 7 hari terjadi reaksi inflamasi juga demielinisasi dengan menyerang otak juga cairan serebrospinal dengan melewati saraf juga bulbus olfaktorius. (Fatoni *et.al*, 2015).

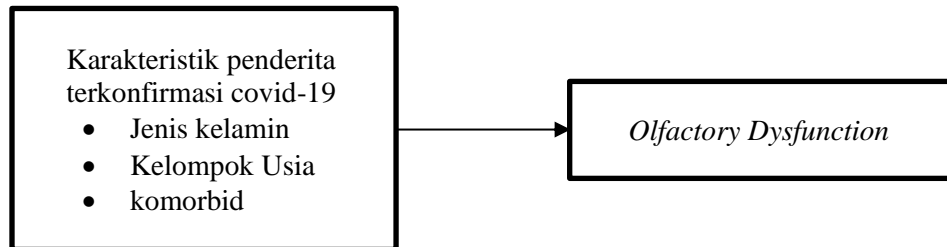


## 2.7. Kerangka Teori



**Gambar 2.3.** Kerangka Teori

## 2.8. Kerangka Konsep



**Gambar 2.4.** Kerangka Konsep

## 2.9. Hipotesis

Dari uraian penelitian diatas hipotesis dalam penelitian ini yaitu terdapat hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik usia, jenis kelamin, juga komorbid pada pengidap terkonfirmasi COVID-19.





## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian juga Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian menggunakan *case control* menggunakan data sekunder pengidap rawat inap COVID-19. Di RS Islam Sultan Agung Semarang pada bulan September 2020 – Februari 2021 dimana dalam penelitian ini akan dicari hubungan *olfactory dysfunction* dengan katakarakteristik pengidap terkonfirmasi COVID-19.

#### **3.2. Variabel Penelitian juga Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Penelitian**

###### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Karakteristik pengidap terkonfirmasi COVID-19.

###### 3.2.1.2. Variabel Tergantung

*Olfactory dysfunction*

##### **3.2.2. Definisi Oprasional**

###### 3.2.2.1. *Olfactory Dysfunction*

*Olfactory dysfunction* merupakan gangguan kemampuan penghidu. Data diambil dari rekam medik di RSI Sultan Agung Semarang.

Ya : mempunyai gejala *Olfactory dysfunction*

Tidak : tidak mempunyai gejala *Olfactory dysfunction*

Skala data : Nominal

### 3.2.2.2. Karakteristik Pengidap COVID-19

#### 1. Jenis Kelamin

Data jenis kelamin di ambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang. Jenis kelamin dikategorikan menjadi :

- a. Perempuan
- b. Laki-Laki

Skala pengukuran data : nominal

#### 2. Usia

Data usia di ambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang. Usia dikategorikan menjadi :

- a.  $\leq 60$  tahun
- b.  $\geq 60$  tahun

Skala pengukuran data : Nominal

#### 3. Berpenyakit komorbid hipertensi

Data berpenyakit hipertensi indikator karakteristik komorbid diambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang hasil anamnesis atau pemeriksaan tanda vital:

Ya : mempunyai riwayat hipertensi

Tidak : tidak mempunyai riwayat hipertensi

Skala pengukuran data : nominal

**4. Berpenyakit komorbid diabetes millitus**

Data pengidap *olfactory dysfunction* yang mempunyai riwayat diabetes millitus diambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang hasil anamnesis :

Ya : mempunyai riwayat diabetes milltus

Tidak : tidak mempunyai riwayat diabetes millitus

Skala pengukuran data : nominal

**5. Berpenyakit komorbid jantung**

Data berpenyakit jantung indikator karakteristik komorbid diambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang hasil anamnesis:

Ya : mempunyai riwayat jantung

Tidak : tidak mempunyai riwayat jantung

skala pengukuran data : nominal

**6. Berpenyakit komorbid asma**

Data berpenyakit asma indikator karakteristik komorbid diambil dari rekam medis RISA Sultan Agung Semarang hasil anamnesis:

Semarang hasil anamnesis:

Ya : mempunyai riwayat asma

Tidak : tidak mempunyai riwayat asma

skala pengukuran data : nominal

### 3.3. Populasi juga Sampel

#### 3.3.1. Populasi

##### 3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pengidap rawat inap terkonfirmasi COVID-19.

##### 3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pengidap terkonfirmasi COVID-19 yang telah melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada September 2020 – Februari 2021 saat melakukan observasi penelitian.

#### 3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi juga eksklusi.

##### 3.3.2.1. Inklusi

1. Pengidap dengan terkonfirmasi positif COVID-19.
2. Data rekam medis lengkap.

##### 3.3.2.2. Eksklusi

Ada riwayat *olfactory dysfunction* sebelumnya seperti rinorhea, trauma kepala juga massa tumor.

#### 3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan sejumlah pengidap *olfactory dysfunction* pada penderita terkonfirmasi COVID-19 di RSI Sultan

Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi juga eksklusi.

Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*.

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Dengan catatan  $P=1/2 (P_1-P_2)^2$

Keterangan :

$P_1$ = Proporsi efek standar, diperoleh dari Pustaka

$P_2$ = Proporsi efek yang diteliti, *clinical judgment*

$\alpha$ = Nilai kemaknaan yang ditetapkan

$\beta$ = Power, ditetapkan

Dengan menggunakan rumus tersebut maka dapat diperoleh jumlah sampel :

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2} \\ &= \frac{(1,96\sqrt{2 \cdot 0,82 \cdot 0,18} + 0,84\sqrt{0,93 \cdot 0,08 + 0,72 \cdot 0,28})^2}{0,2} \\ &= 51,84 \text{ dibulatkan jadi } 52 \text{ sampel} \end{aligned}$$

### 3.4. Instrumen juga Bahan Penelitian

Instrumen yang dipakai terhadap memperoleh data penelitian adalah dengan menggunakan rekam medik pengidap *olfactory dysfunction* terkonfirmasi COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1. Perencanaan

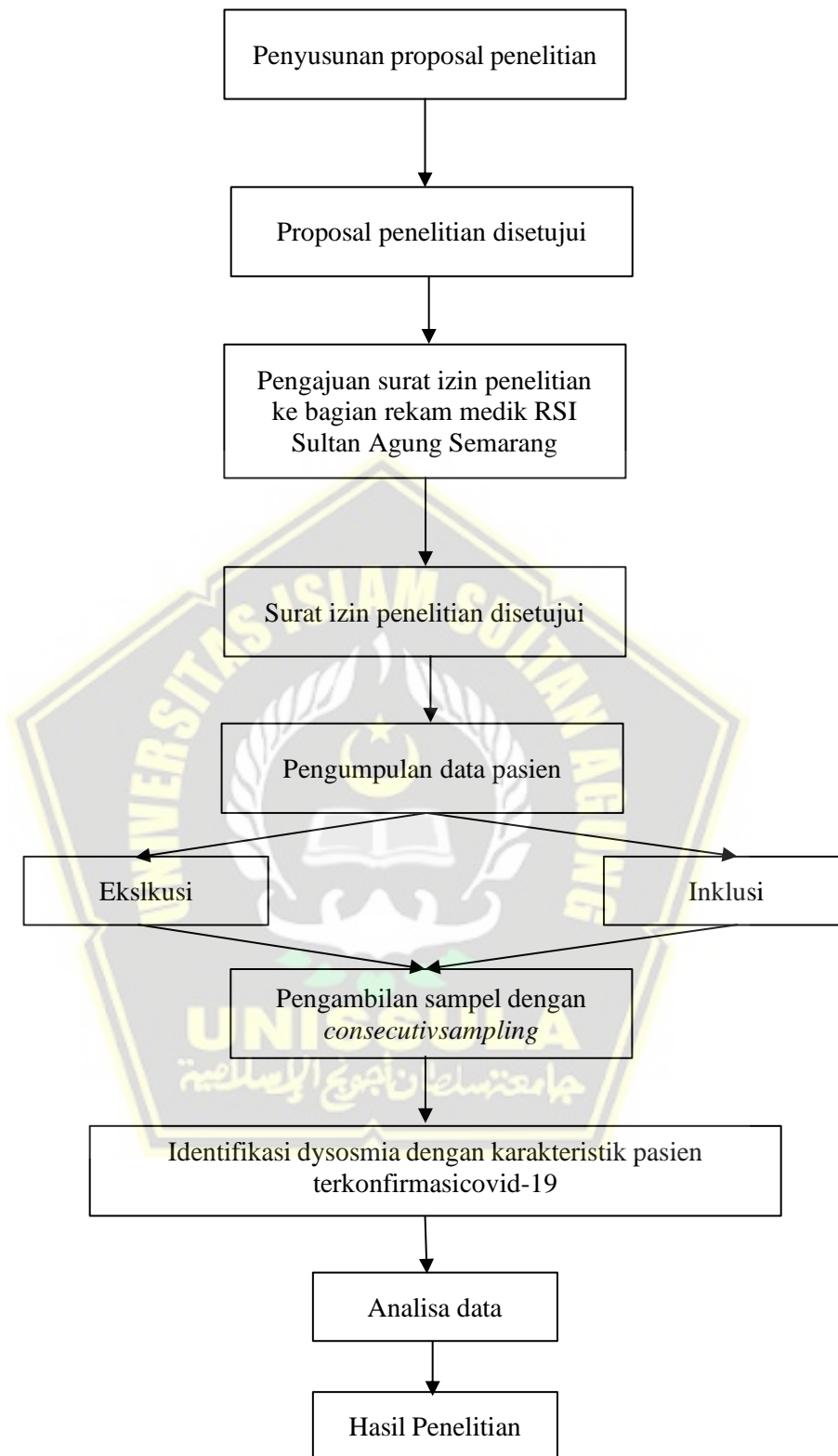
1. Menyusun usulan penelitian.
2. Mengajukan usulan penelitian juga memperoleh persetujuan dari Dosen Pembimbing I juga Dosen Pembimbing II.

3. Mengajukan izin penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mengajukan *Ethical Clearance* ke Komite Etik Penelitian Kesehatan Islam Sultan Agung Semarang.
5. Mengajukan permohonan izin penelitian ke Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

### 3.5.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Mengambil sampel penelitian berdasarkan kriteria inklusi juga eksklusidengan menggunakan metode *non probability sampling* jenis *consecutive sampling*.
2. Mengumpulkan data rekam medis pengidap rawat COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
3. Penelitian dilakukan pada bulan November-Desember 2021 dengan jumlah sampel 52 pengidap.
4. Data yang terkumpul diolah menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistics 25*.
5. Hasil penelitian ditulis dalam bentuk tugas akhir.

### 3.6. Alur Penelitian



**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### **3.7. Tempat Waktu juga Tanggal**

#### **3.7.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di bagian rekam medik RSI Sultan Agung Semarang.

#### **3.7.2. Waktu Penelitian**

Waktu Penelitian dilakukan pada bulan September 2020 – Februari 2021.

### **3.8. Analisis Data**

#### **3.8.1. Analisis Bivariat**

Analisis data digunakan terhadap membuktikan suatu hipotesis dengan menggunakan program *IBM SPSS Statistics 25*. Analisis bivariat dilakukan pada dua variabel yang diduga mempunyai hubungan. variabel bebas yaitu karakteristik pengidap COVID-19(usia, jenis kelamin juga riwayat komorbid) dengan skala data nominal juga variabel tergantung yaitu *olfactory dysfunction* dengan skala data nominal. Dianalisis menggunakan uji statistik Chi-Square.



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian hubungan *olfactory dysfunction* dengan karakteristik pengidap rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dilakukan dengan menggunakan data rekam medis pengidap rawat inap pada bulan September 2020 sampai Februari 2021. Populasi penelitian yang didapatkan dalam rentan waktu tersebut sebanyak 165 pengidap. Terdapat 113 pengidap di eksklusi dengan alasan data tidak lengkap juga terdapat riwayat penyakit sebelumnya rhinorea, trauma kepala juga massa tumor. Sehingga sampel akhir yang digunakan 52 pengidap yang terdiri dari 26 pengidap dengan OD juga 26 pengidap tanpa OD yang memenuhi kriteria inklusi.

##### 4.1.1. Analisis Deskriptif

**Tabel 4.1. Analisis Univariat**

<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Presentase</b>
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	25	48,1%
- Perempuan	27	51,9%
<b>Jumlah</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>
Kelompok usia		
- < 60 tahun	43	82,7%
- >60 tahun	9	17,3%
<b>Jumlah</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>
<b>Non Riwayat Berpenyakit</b>	4	7,70%
<b>Riwayat Berpenyakit</b>		
Diabetes Melitus	16	30,76%
Hipertensi	30	57,70%
Asma	1	1,9%
Jantung	1	1,9%
<b>Jumlah</b>	<b>52</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan tabel 4.1 diatas mengenai pengidap yang terkonfirmasi COVID- 19 ditinjau dari jenis kelamin diketahui bahwa pengidap yang terkonfirmasi COVID- 19 di RSI Sultan Agung Semarang pada perempuan yaitu sebanyak 26 pengidap (50%) juga pada pengidap laki-laki sebanyak 26 pengidap (50%) dari total 52 pengidap. Pengidap laki-laki juga perempuan yang mempunyai rentang usia 24 - 70 tahun. Berdasarkan data yang telah diperoleh diketahui bahwa kelompok usia yang terkonfirmasi covid lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun sebanyak 43 pengidap (82,70%) juga pada kelompok usia >60 tahun sebanyak 9 pengidap (17,30%) pengidap terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat hipertensi sebanyak 30 pengidap atau sekitar 57,7%, sejugagkan pengidap yang tidak mempunyai riwayat berpenyakit hipertensi sebanyak 22 pengidap atau sekitar 42,3%. Pengidap terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat diabetes melitus sebanyak 16 pengidap atau sekitar 30,8%, sejugagkan pengidap yang tidak mempunyai riwayat berpenyakit diabetes melitus sebanyak 36 pengidap atau sekitar 69,2%. Pengidap terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat berpenyakit jantung sebanyak 1 pengidap atau sekitar 1,9%, sejugagkan pengidap yang tidak mempunyai riwayat berpenyakit jantung sebanyak 51 pengidap atau sekitar 98,1%. Pengidap terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat berpenyakit asma sebanyak

1 pengidap atau sekitar 1,9%, sejugagkan pengidap yang tidak mempunyai riwayat berpenyakit jantung sebanyak 51 pengidap atau sekitar 98,1%.

#### 4.1.2. Hasil Analisis Chi square

4.1.2.1. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Karakteristik Jenis Kelamin

**Tabel 4.2. Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan jenis kelamin**

	<i>olfactory dysfunction</i>		Total	P-value
	Iya	Tidak		
Jenis Kelamin				
Perempuan	17 (36.0%)	10 (19.2%)	27 (51.9%)	.052
Laki-laki	9 (36.0%)	16 (30.8%)	25 (48.1%)	

Berdasarkan tabel 4.2 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan jenis kelamin yaitu 17 (36,0%) pengidap perempuan juga 9 (36,0%) pengidap laki-laki. Sejugagkan terhadap melihat hubungan antara jenis kelamin dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan  $p\ value = 0,052$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory Dysfunction*.

4.1.2.2. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Karakteristik Pengidap Terkonfirmasi COVID-19 ditinjau dari Kelompok Usia Pengidap

**Tabel 4.3. Hubungan antara Pengidap Gejala Olfactory Dysfunction ditinjau dari Usia**

	<i>olfactory dysfunction</i>		Total	P-value
	Iya	Tidak		
Usia Pengidap				
< 60	22 (42.3%)	21(40.4%)	43 (82.7%)	.500
> 60	4 (7.7%)	5 (9.6%)	9 (17.3%)	

Berdasarkan tabel 4.3 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan usia yaitu 22 (43,3%) pengidap dengan usia <60 juga 4 (7,7%) pengidap usia >60. Sejugagkan terhadap melihat hubungan antara usia pengidap dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan *p value* = 0,500 ( $p > 0,05$ ) artinya tidak ada hubunganyang bermakna antara usia pengidap pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory Dysfunction*.

#### 4.1.2.3. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala Olfactory Dysfunction dengan Riwayat Berpenyakit Hipertensi

**Tabel 4.4. Hubungan antara Pengidap Gejala Olfactory Dysfunction ditinjau dari Riwayat Berpenyakit Hipertensi**

	<i>olfactory dysfunction</i>		Total	P-value
	Iya	Tidak		
Hipertensi				

Iya	10 (19.2%)	20 (38,5%)	30 (57.7%)	.005
Tidak	16 (30.8%)	6 (11.5%)	22 (43.3%)	

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara OD dengan riwayat hipertensi pada pengidap terkonfirmasi COVID dengan nilai ( $p=0,005$ ;  $OR=0,627$ ;  $CI\ 95\%=1.177 - 3.397$ ). Berdasarkan hasil analisis lebih lanjut diperoleh  $p < 0,05$  maka pada taraf kepercayaan (CI) 95%, odds ratio sebesar 0.627 yang bermakna berarti dapat mewakili keseluruhan populasi juga nilai common odds ratio lower bound juga upper bound menunjukkan batas atas juga batas bawah odds ratio yang artinya setidaknya pengidap dengan riwayat hipertensi sekurang-kurangnya lebih beresiko sebesar 0.627 kali lipat dapat mendapati gangguan *Olfactory Dysfunction*.

Berdasarkan tabel 4.4 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan riwayat berpenyakit hipertensi yaitu 10 (19,2%) pengidap mempunyai riwayat berpenyakit hipertensi juga 16 (30,8%) pengidap *olfactory dysfunction* tidak mempunyai riwayat berpenyakit hipertensi. Sehubungan terhadap melihat hubungan antara riwayat berpenyakit hipertensi dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan  $p = 0,005$  ( $p < 0,05$ ) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat

berpenyakit hipertensi pada pengidap yang mendapati gejala Olfactory Dysfunction.

#### 4.1.2.4. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Riwayat Berpenyakit Komorbid Diabetes Melitus

**Tabel 4.5. Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* ditinjau dari Riwayat Berpenyakit Diabetes Melitus**

	<i>olfactory dysfunction</i>		Total	P-value
	Iya	Tidak		
Diabetes Melitus				
Iya	7(13.5%)	9(17.3%)	16 (30.8%)	.548
Tidak	19(36,5%)	17 (32.7%)	36 (69.2%)	

Berdasarkan tabel 4.5 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan riwayat berpenyakit diabetes melitus yaitu 7 (13,5%) pengidap mempunyai riwayat berpenyakit diabetes melitus juga 19 (36,5%) pengidap *olfactory dysfunction* tidak mempunyai riwayat berpenyakit diabetes melitus. Sejugagkan terhadap melihat hubungan antara riwayat berpenyakit diabetes melitus dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan  $p\text{ value} = 0,548$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat berpenyakit diabetes melitus pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory*

*Dysfunction.*

4.1.2.5. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Riwayat Berpenyakit Komorbid Jantung

**Tabel 4.6. Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* ditinjau dari Riwayat Berpenyakit Jantung**

Iya	<i>olfactory dysfunction</i>		Total	P value
	Tidak			
Jantung				
Iya	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	.500
Tidak	25 (48.1%)	26 (50.0%)	51 (98.1%)	

Berdasarkan tabel 4.6 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan riwayat berpenyakit jantung yaitu 1 (1,9%) pengidap mempunyai riwayat berpenyakit jantung juga 25 (48,1%) pengidap *olfactory dysfunction* tidak mempunyai riwayat berpenyakit jantung. Sejugagkan terhadap melihat hubungan antara riwayat berpenyakit jantung dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan  $p\ value = 0,500$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat berpenyakit Jantung pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory Dysfunction*.

4.1.2.6. Analisis Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Riwayat Berpenyakit Komorbid Asma

**Tabel 4.7. Hubungan antara Pengidap Gejala *Olfactory Dysfunction* dengan Riwayat Asma**

<i>olfactory dysfunction</i>		Tidak	Total	P value
Iya				
Asma				
Iya	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	.500
Tidak	26 (50.0%)	25 (48.1%)	51 (98.1%)	

Berdasarkan tabel 4.7 dapat diketahui bahwa pengidap terkonfirmasi covid yang mengalami gejala *olfactory dysfunction* berdasarkan riwayat berpenyakit asma yaitu 0 (0,0%) pengidap mempunyai riwayat berpenyakit asma juga 26 (50,0%) pengidap *olfactory dysfunction* tidak mempunyai riwayat berpenyakit asma. Sejugagkan terhadap melihat hubungan antara riwayat berpenyakit asma dengan pengidap yang mendapati gejala *olfactory dysfunction* didapatkan  $p = 0,500$  ( $p > 0,05$ ) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat berpenyakit asma pada pengidap yang mendapati gejala *Olfactory Dysfunction*.

## 4.2. Pembahasan

### 4.2.1. Analisis hubungan antara karakteristik jenis kelamin dengan *Olfactory Dysfunction*

Berdasarkan hasil pada penelitian ini tidak ditemukan ajugaya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan OD hal tersebut diduga disebabkan karena tidak terjadi perubahan hormonal pada subjek yang akan diobservasi. Majid (2017) menyatakan selain hormon, fungsi penghidu berpengaruh terhadap perbedaan anatomi



otak pada perempuan juga laki-laki. Hal ini disebabkan karena tidak adanya gangguan konduktif yang disebabkan virus tersebut yang mempengaruhi hormonal seseorang melainkan. Shabrina, A. (2021) menjelaskan bahwa terdapat faktor lain yang mempengaruhi penurunan hormonal yaitu siklus menstruasi yang tidak teratur, adanya gangguan tidur, penurunan berat badan yang drastis (*anorexia*) juga terjadinya obesitas. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sagala (2018) menemukan hasil yang tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan gangguan penghidu. Larsson & Murphy (2000-2002) yang menyatakan bahwa interaksi antara umur juga jenis kelamin tidak menunjukkan suatu hal yang bermakna secara signifikan pada gangguan penghidu.

Hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa hasil penelitian lain yaitu Hummel *et.al* (2010) bahwa gangguan penghidu lebih sering ditemukan pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Kemudian Rouby (2011) menyatakan bahwa gangguan penghidu hiposmia ditemukan pada 61% perempuan juga 39% laki-laki.

Diketahui data jumlah sampel frekuensi angka kejadian OD antara pria juga perempuan sama. Hal tersebut diduga berhubungan dengan hasil yang diperoleh, disisi lain jumlah sampel yang terbatas juga berpengaruh terhadap hasil yang diperoleh. Sugiyono (2016) menyatakan bahwa pengambilan besaran sampel harus dilakukan sedemikian rupa sehingga diperoleh sampel yang dapat

menggambarkan keadaan populasi yang sebenarnya. Jumlah sampel penelitian yang hanya 52 orang masih kurang terhadap menggambarkan keadaan yang sesungguhnya, sehingga hasil yang didapatkan belum maksimal.

#### **4.2.2. Analisis Hubungan antara Karakteristik Usia Pengidap dengan *Olfactory Dysfunction***

Berdasarkan hasil pada penelitian ini tidak ditemukan ajugaya perbedaan bermakna antara usia pengidap dengan OD hal tersebut diduga disebabkan karena tidak terjadi perubahan fisiologis juga *imunosense* pada subyek yang diobservasi. Hal tersebut karena tidak terjadi gangguan saraf karena virus tersebut tidak terskena fisiologis rongga hidung pengidap melainkan mengenai organ lain selain hidung. Sehingga hilangnya fungsi penghidu lebih rentan terjadi pada pengidap dengan usia kategori lansia. Secara etiologi berpenyakit degeneratif pada sistem saraf pusat misal parkinson, alzheimer, juga penuaan normal dapat mengakibatkan hiposmia. Fatmah (2006) menyatakan bahwa faktor lain yang mempengaruhi perubahan imunitas tubuh selain usia adalah kurangnya asupan nutrisi, vaksinasi yang tidak optimal, serta gangguan emosi seperti stres juga depresi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sagala, (2018) yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia dengan gangguan penghidu.

Hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa hasil penelitian lain

seperti Ballenger *et.al* (2002) menyatakan bahwa faktor lain yang juga berpengaruh terhadap fungsi penghidu adalah usia. Kemampuan menghidu akan menurun sejalan dengan bertambahnya usia. Ada banyak teori yang menerangkan penyebabgangguan penghidu pada orang tua, diantaranya terjadi perubahan anatomi pengurangan area olfaktorius, pengurangan jumlah sel mitral pada bulbus olfaktorius, penurunan aktivasi dari korteks olfaktorius. Hummel *et.al* (2006) mengatakan bahwa gangguan penghidu pada usia lebih dari 80 tahun sebesar 65%. Penelitian lain memperoleh gangguan penghidu pada usia lebih dari 50 tahun sebesar 24%. Boyce (2006) menyatakan terdapatnya penurunan penghidu yang signifikan pada usia lebih dari 65 tahun.

Dilihat dari data jumlah sampel diketahui frekuensi usia diatas 60 tahun lebih sedikit dibanding usia dibawah 60 tahun. Hal tersebut diduga berhubungan dengan hasil yang diperoleh, disisi lain jumlah sampel yang terbatas juga berpengaruh terhadap hasil yang diperoleh. Jumlah responden yang mendapati OD diatas 60 tahun sebanyak 5 pengidap juga dibawah 60 tahun sebanyak 21 pengidap. Ketidakseimbangan jumlah sampel menyebabkan hasil usia tidak mempunyai hubungan dengan olfactory dysfunction.

#### **4.2.3. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Berpenyakit Hipertensi dengan *Olfactory Dysfunction***

Berdasarkan hasil pada penelitian ini ditemukan bberapa

komorbid yang diteliti menunjukan bahwa hipertensi mempunyai hubungan yang lebih signifikan dibandingkan dengan komorbid lainnya seperti diabetes mellitus, jantung juga asma. Hal tersebut diduga disebabkan karena beberapa faktor diantaranya satu, pada hipertensi terjadi defisiensi vaskular yang berkontribusi terhadap kerusakan langsung pada neuron epitel olfaktori. Studi oleh Khoo *et al.*(2013) melaporkan bahwa gangguan penghidu berpengaruh pada pengidap dengan hipertensi intracranial idiopatik, terutama pada mereka yang baru didiagnosis atau yang telah mendapati gejala klinis baru-baru ini. Kedua, hipertensi akan menyebabkan peningkatan peningkatan sitokin-sitokin *proinflammatory* hal tersebut dapat menyebabkan gangguan *disfungsi olfactory*. Penelitian Torabi *et.al* (2020) tingkat faktor nekrosis tumor (TNF- $\alpha$ ) juga interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ) dinilai menggunakan ELISA juga dibandingkan antar kelompok dengan hasil terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  terlihat pada epitel olfaktorius pada pengidap dengan COVID-19. Hal ini menunjukkan bahwa perajugagan langsung pada epitel penciuman dapat berperan dalam hilangnya penciuman akut yang dijelaskan pada banyak pengidap dengan COVID-19. Pengidap hipertensi mengkonsumsi obat antihipertensi yaitu ACE inhibitor juga ARB yang meningkatkan ACE-2, sehingga secara teori dapat meningkatkan virus SARS-Cov ke paru-paru. Peningkatan ACE-2 akan menyebabkan kerusakan pada paru-paru juga organ lain yang

mempunyai reseptor ACE-2. Ajugaya ekspresi ACE2 yang berlebihan pada manusia akan meningkatkan keparahan dari berpenyakit infeksi COVID-19 (Sihlol et al., 2020).

Pada penelitian ini belum banyak dikaji mengenai mekanisme molekuler yang detail terkait dengan hal hal yang berhubungan antara *olfactory dysfunction* dengan hipertensi.

#### **4.2.4. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Berpenyakit Diabetes Melitus dengan *Olfactory Dysfunction***

Berdasarkan hasil pada penelitian ini tidak ditemukan ajugaya perbedaan bermakna antara riwayat berpenyakit DM dengan OD hal tersebut diduga disebabkan karena tidak semua pengidap mempunyai kadar gula darah yang tinggi selama observasi. WHO merumuskan bahwa DM merupakan suatu kumpulan masalah anatomik juga kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif juga gangguan fungsi insulin (Purnamasari, 2009). Hal tersebut terjadi karena tidak ajugaya gangguan konduktif yang menyebabkan pengidap terkena virus tersebut melalui rongga hidung pada pengidap yang mempunyai riwayat diabetes melitus sehingga pada penelitian ini pengidap dengan riwayat diabetes melitus tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan gangguan fungsi penghidu. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, belum ditemukan penelitian lain yang selaras dengan hasil pada penelitian ini.

Penelitian dengan hasil berbeda dilakukan oleh Floch, *et.al*

(1993), yang menyatakan bahwa diabetes telah ditemukan menurunkan kemampuan penghidu pada manusia. Sejalan dengan hasil penelitian Sagala (2018) yang menyatakan bahwa banyak pengidap diabetes melitus mempunyai masalah gangguan penghidu. Patofisiologi gangguan penghidu pada pengidap DM tidak diketahui. Bberapa peneliti menyebutkan tes penghidu dapat digunakan terhadap mendeteksi dini komplikasi diabetes.

Diketahui jumlah sampel data frekuensi pasien OD yang mempunyai riwayat berpenyakit DM lebih sedikit dibanding dengan pengidap OD yang tidak mempunyai riwayat DM. Hal tersebut diduga berhubungan dengan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini tidak terlalu banyak yaitu sebesar 52 pengidap, sejugakkan pengidap yang mendapati OD dengan riwayat berpenyakit DM jumlahnya lebih sedikit yaitu 7 pengidap sejugakkan yang mendapati gejala OD namun tidak mempunyai riwayat DM sebanyak 19 pengidap. Ketidakseimbangan jumlah ini diduga menyebabkan tidak ajugaya perbedaan yang bermakna, sehingga hasil yang didapat tidak sesuai dengan keinginan penelitian..

#### **4.2.5. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Berpenyakit Jantung dengan *Olfactory Dysfunction***

Berdasarkan hasil pada penelitian ini tidak ditemukan ajugaya perbedaan bermakna antara riwayat berpenyakit jantung dengan OD

hal tersebut diduga disebabkan karena tidak ada pengidap yang mendapati gejala nyeri dada selama observasi. Hal tersebut terjadi karena tidak ajugaya gangguan konduktif yang menyebabkan pengidap terkena virus tersebut melalui rongga hidung pada pengidap yang mempunyai riwayat jantung sehingga pada penelitian ini pengidap dengan riwayatjantung tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan gangguan fungsi penghidu. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, Aksit (2020) menjelaskan bahwa fungsi penghidu akan menurun pada pengidap gagal jantung iskemik

Hasil penelitian berbeda dengan Dawson (2017) menyatakan bahwa hal yang berkaitan dengan riwayat berpenyakit jantung adalah pengidap perokok aktif,dawson juga menyatakan bahwa gangguan penghidu ditemukan pada perokok, dimana ditemukan kerusakan *neuroepitel olfaktorius*. Pada analisis imunohistokimia ditemukan ajugaya apoptosis proteolisis pada *neuroepitel olfaktorius* namun pada penelitian ini tidak membahas tentang pengidap perokok aktif, hal tersebut menjadi keterbatasan dalam penelitian ini.

Diketahui jumlah sampel data frekuensi pasien OD yang mempunyai riwayat berpenyakit Jantung lebih sedikit dibanding dengan pengidap OD yang tidak mempunyai riwayat Jantung. Hal tersebut diduga mempengaruhi hasil yang diperoleh dalam penelitian ini. Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini tidak terlalu banyak yaitu sebesar 52 pengidap, sejugagkan pengidap yang

mendapati OD dengan riwayat berpenyakit jantung berjumlah 1 pengidap sejugagkan yang mendapati gejala OD namun tidak mempunyai riwayat jantung sebanyak 25 pengidap. Ketidakseimbangan jumlah ini diduga menyebabkan tidak ajugaya hubungan yang bermakna, sehingga hasil yang didapat tidak sesuai dengan keinginan penelitian.

#### **4.2.6. Analisis Hubungan antara Karakteristik Riwayat Berpenyakit Asma dengan *Olfactory Dysfunction***

Berdasarkan hasil pada penelitian ini tidak ditemukan ajugaya perbedaan bermakna antara riwayat berpenyakit asma dengan OD hal tersebut diduga disebabkan karena tidak semua pengidap mendapati gejala sesak nafas selama observasi. Faktor penyebab asma salah satunya adalah oleh debu, asap rokok, bulubinatang, udara dingin, aktivitas fisik, infeksi virus sampai paparan zat kimia. Hal tersebut terjadi karena tidak ajugaya gangguan konduktif yang menyebabkan pengidap terkena virus tersebut melalui rongga hidung pada pengidap yang mempunyai riwayat asma sehingga pada penelitian ini pengidap dengan riwayat asma tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan gangguan fungsi penghidu. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, belum ditemukan penelitian lain yang selaras dengan hasil pada penelitian ini. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, Rhyou (2021) dalam penelitian ini meunjukkan bahwa OD berhubungan dengan asma, usia, kesehatan umum yang buruk,



rhinosinusitis kronik juga polip hidung dikaitkan dengan disfungsi penciuman. Tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara asma juga OD.

Hasil penelitian berbeda dengan Doty (2006) menyatakan bahwa polusi udara yang menyebabkan sesak nafas berpengaruh terhadap gangguan penghidu misalnya pada udara yang mengandung *aseton*, gas *nitrogen*, silikon dioksida juga nikel dioksida. Namun pada penelitian ini tidak membahas tentang riwayat konsumsi obat juga polusi udara, hal tersebut menjadi keterbatasan dalam penelitian.



## BAB V

### KESIMPULAN JUGA SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan data analisis di atas, maka dapat kesimpulan sebagai berikut:

1. *Olfactory dysfunction* tidak berhubungan dengan kelompok usia pada pengidapterkonfirmasi COVID-19.
2. *Olfactory dysfunction* tidak berhubungan dengan jenis kelamin pada pengidapterkonfirmasi COVID-19.
3. *Olfactory dysfunction* berhubungan dengan riwayat berpenyakit hipertensi padapengidap terkonfirmasi COVID-19.
4. *Olfactory dysfunction* tidak berhubungan dengan riwayat berpenyakit diabetesmellitus pada pengidap terkonfirmasi COVID-19.
5. *Olfactory dysfunction* tidak berhubungan dengan riwayat berpenyakit jantungpada pengidap terkonfirmasi COVID-19.
6. *Olfactory dysfunction* tidak berhubungan dengan riwayat berpenyakit asma padapengidap terkonfirmasi COVID-19.

#### 5.2. Saran

Saran dalam penelitian ini terkait dengan keterbatasan/kelemahan dalam penelitian ini maka terhadap penelitian yang akan datang disarankan agar:

1. Menambahkan data primer wawancara dengan tenaga kesehatan juga keluarga pengidap guna melengkapi data penelitian.

2. Jumlah sampel pengidap dalam penelitian ini harus ditingkatkan guna memperoleh hasil yang lebih akurat sehingga terdapat kemungkinan variabel dalam penelitian ini mempunyai hubungan.
3. Perlu dikaji mekanisme molekuler yang berhubungan antara hipertensi dengan *olfactory disfunction*.



## DAFTAR PUSTAKA

- Akşıt, E., & Çıl, Ö. Ç. (2020). Olfactory dysfunction in patients with ischemic heart failure. *Acta Cardiologica Sinica*, 36(2), 133–139. [https://doi.org/10.6515/ACS.202003\\_36\(2\).20190812B](https://doi.org/10.6515/ACS.202003_36(2).20190812B)
- Alfhad, H., Saftarina, F., Kurniawan, B., Kedokteran, F., Lampung, U., Ilmu, B., Komunitas, K., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2020). The Impact of SARS-Cov-2 infection on patients with hypertension. *Majority Journal*, 9(April), 1–5. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2695/2635>
- Altundag, A., Ay, SA., Hira, S., Salihoglu, M., Baskoy, K., Deniz, F., Tekeli, H., Kurt, O., Yonem, A. and Hummel, T. 2017. Olfactory and gustatory functions in patients with non complicated type 1 diabetes mellitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 274, 2621- 2624. *Alodokter.* 2018-02-22. Diakses tanggal 2022-02-19
- Association, A. M. (2020). Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *Journal American Medical Association.*, 1–2. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- Bashiruddin, Jenny, Soekirman S, Marlinda A, and Yussy A. 2020. “Tatalaksana Di Bidang T.H.T.K.L Selama Pandemi Covid-19.” *Perhati-KL Indonesia* 1(82):94. Jakarta Ballenger JJ. Aplikasi klinis anatomi dan fisiologi hidung dan sinus paranasal. Dalam Penyakit telinga, hidung, tenggorok, kepala dan leher. Jilid satu. Edisi 13. Binarupa Aksara. Jakarta; 2004.
- Biadsee, A., Biadsee, A., Kassem, F., Dagan, O., Masarwa, S., & Ormianer, Z. (2020). Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms—A Potential Pathway to Early Diagnosis. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(4), 722–728. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>
- Boyce JM, Shone GR. Effect of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J* 2006; 82: 239-41.
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van de Berge K, Gong B, et.al. Non-neu-ronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated olfactory dysfunction . *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. doi:10.1126/sciadv.abc5801

- Brendish, N. J., Poole, S., Naidu, V. V, Mansbridge, C. T., Presland, L., & Clark, T. W. (2020). Clinical characteristics, symptoms and outcomes of 1054 adults presenting to hospital with suspected COVID-19: A comparison of patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Journal of Infection*, January.
- Caci, Grazia, Adriana A, Mario M, Douglas M. Noonan, Patrizia P, and Riccardo P. 2020. "COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons." *Journal of Clinical Medicine* 9(8):2511.
- Cen, Y., Chen, X., Shen, Y., Zhang, X., Lei, Y., Xu, C., & Jiang, W. (2020). Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019: a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology and Infection*, January.
- Cummings. (2005). Factors Affecting Olfactory Testing. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Ch 4th ed
- Dawson, Nicholas AJ, Jens Vent-Schmidt, and Megan K. Levings. "Engineered tolerance: tailoring development, function, and antigen-specificity of regulatory T cells." *Frontiers in immunology* 8 (2017): 1460
- Doty RL, Bromley SM, Panganiban WD. Olfactory function and dysfunction. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006. p. 290-305.
- Elviani, R., Anwar, C., & Sitorus, R. J. (2021). Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Medical Journal" Jurnal Kedokteran dan Kesehatan"*, 9(2), 204-209.
- Fatoni, A. F. F. A. Z., Avin Ainur Fitriyaningsih Bambang Seswanto Choirun Nissa, S., Wijaya, D. S. Y. D., Indrawan, D. K. N. D., Lodra, E. R. W. E.
- Floch, JP, Lievre GL, Labroue M, Paul M, Peynegre and Perlemuter L. 1993. Smell Dysfunction and Related Factors in Diabetic Patients. *France. Diabetes Care*. 16, 934-937.
- Ganong, W. F., Barret, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2014). *Ganong Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 24*. In *Penerbit Buku Kedokteran EGC (Vol. 24)*.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

- H., Andiarna, E. A. F., Soraya, G. P. N. G. V., Sukma, G. I., Kurniawati, I. P. Y. P. I., & Hidayat, I. M. I. (2015). *THE COVIDPEDIA*. Batu. Media Nusa Creative
- Hadi, W., Ernawati, T., Novita, B., Wibowo, T., Supit, V. D., Setiawan, A., ... & Erwin, F. (2021). Olfactory dysfunction Sebagai Faktor Prediktor Derajat Keparahan Ringan Pada Penderita COVID-19 Rawat Inap di Rumah Sakit Primasatya Husada Citra Surabaya. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 71(2), 86-93.
- Hall, J. E. (2018). Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. In 12th Ed (Ed.), *William Schmitt*. John E. Hall, P. D. A. (2018) Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, William Schmitt. Edited by 12th Ed.
- Hallosehat. (2021) ditulis oleh [Diah Ayu Lestari](#) Diperbarui Mar 30, 2021 Ditinjau secara medis oleh [dr. Patricia Lukas Goentoro](#) dalam <https://hallosehat.com/infeksi/covid19/hilang-penciuman-gejala-covid-19/>
- Hawkins, K.A. and Pearlson, G.D. 2011. Age and gender but not common chronic illnesses predict odor identification in older African Americans. *Am J Geriatry Psychiatry*. 19(9), 777-782.
- Hidayani, Wuri Ratna. 2020. "Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19: Literature Review." *Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)* 4(2):120-34.
- Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang, and Bin Cao. 2020. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China." *The Lancet* 395(10223):497-506.
- Hummel T, Lotsch J. Prognostic factor of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head neck surg* 2010; 134(4): 347-51.
- Hummel T, Luessen AW. Assesment of olfactory function. In: Hummel T, Luessen AW, editors. *Taste and smell*. Switzerland: Karger; 2006. p. 84- 98.
- Huriyati, Effy, and Tuti Nelvia. 2014. "Gangguan Fungsi Penghidu Dan Pemeriksaannya." *Jurnal Kesehatan Andalas* 3(1):1-7.

- Hwang SH, Kang JM, Seo JH, Han K and Joo YH. 2016. Gender Difference in the Epidemiological Association between Metabolic Syndrome and Olfactory Dysfunction: The Korea National Health and Nutrition Examination. *Plos One*. 1-10.
- John E. Hall, Ph. D. Arthur. 2018. *Guyton Dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. edited by 12th Ed. John E. Hall, P. D. A. (2018) Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, William Schmitt. Edited by 12th Ed.
- Kangdra, W. Y. (2021). Karakteristik Klinis dan Faktor Komorbid pada Pasien dalam Pengawasan (PDP) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di RS Mitra Medika Amplas.
- Kemenkes RI. 2020. "Pedoman Kesiapan Menghadapi COVID-19." *Pedoman Kesiapan Menghadapi COVID-19* 0–115.
- Kementrian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disese (COVID-19). Jakarta: Kementrian Kes-ehatan Republik Indonesia; 2020.
- Kementrian KesehatanRI. 2020. "Dokumen Resmi Kementrian KesehatanRI. (2020). Dokumen Resmi. Pedoman Kesiapan Menghadapi COVID-19, 0– 115." *Pedoman Kesiapan Menghadapi COVID-19* 0–115.
- Kemkes. 2020. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>.
- Khoo, K. F., & Kunte, H. (2014). Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, 82(2), 189. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000442872.80558.6c>
- Kiay, M., Pelealu, O. C., & Mengko, S. K. (2021). Olfactory dysfunction pada Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JURNAL BIOMEDIK: JBM*, 13(2), 167-174.
- Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et.al, Features of olfactory dysfunction in COVID-19. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2020 Aug;50(5):436-9
- Kumar, Awadhesh, Ritesh Gupta, Amerta Ghosh, and Anoop Misra. 2020. "Diabetes in COVID-19: Prevalence, Pathophysiology, Prognosis and Practical Considerations." (January).
- Lao, Wilson P., Sarah A. Imam, and Shaun A. Nguyen. 2020. "ScienceDirect Olfactory dysfunction , Hyposmia , and Dysgeusia as Indicators for Positive SARS-CoV-2 Infection." *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* (xxxx):2–5.

- Larsson, M., Nilsson, L. G., Olofsson, J. K., & Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chemical senses*, 29(6), 547-554
- 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. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2020:1-1
- Lechien, Jerome R., Carlos M. Chiesa-Estomba, Daniele R. De Siati, Mihaela Horoi, Serge D. Le Bon, Alexandra Rodriguez, Didier Dequanter, Serge Blecic, Fahd El Afia, Lea Distinguin, Younes Chekkoury-Idrissi, Stéphane Hans, Irene Lopez Delgado, Christian Calvo-Henriquez, Philippe Lavigne, Chiara Falanga, Maria Rosaria Barillari, Giovanni Cammaroto, Mohamad Khalife, Pierre Leich, Christel Souchay, Camelia Rossi, Fabrice Journe, Julien Hsieh, Myriam Edjlali, Robert Carlier, Laurence Ris, Andrea Lovato, Cosimo De Filippis, Frederique Coppee, Nicolas Fakhry, Tareck Ayad, and Sven Saussez. 2020. "Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study." *European Archives of Oto- Rhino-Laryngology* 277(8):2251–61.
- Lee, Yonghyun, Pokkee Min, Seonggu Lee, and Shin Woo Kim. 2020. "Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients." *Journal of Korean Medical Science* 35(18):1–6.
- Leung, Janice M., Chen X. Yang, Anthony Tam, Tawimas Shaipanich, Tillie Louise Hackett, Gurpreet K. Singhera, Delbert R. Dorscheid, and Don D. Sin. 2020. "ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19." *European Respiratory Journal* 55(5).
- Lubis, R., Pendidikan, P., Spesialis, D., Tenggorok, T. H., Leher, B. K., Universitas, F. K., & Utara, S. (2018). *Hubungan Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Fungsi Penghidu*.
- Majid, A., Speed, L., Croijmans, I., & Arshamian, A. (2017). What makes a better smeller? *Perception*, 46(3–4), 406–430. <https://doi.org/10.1177/0301006616688224>
- Moein, Shima T., Seyed Mohammad Reza Hashemian, Babak Mansourafshar, Ali Khorram-Tousi, Payam Tabarsi, and Richard L. Doty. 2020. "Smell Dysfunction: A Biomarker for COVID-19." *International Forum of Allergy and Rhinology* 10(8):944–50.
- Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E., Klein, R. and Nondahl,



- D.M. (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *J. Am. Med. Assoc.*, 288, 2307–2312
- Murphy, Michael et.al. "Brain stem gliomas: patterns of care in Victoria from 1998–2000." *Journal of Clinical Neuroscience* 15, no. 3 (2008): 237-240.
- Pane, Dewi Nurmasari, Miftah EL Fikri, and Husni Muharram Ritonga. 2018. *Penyakit Virus Corona 19 (Covid-19)*. Vol. 53.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, and IDAI. 2020. *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020*.
- PERKENI. 2011. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus di Indonesia, Jakarta : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 4 – 69.
- PERKENI. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus di Indonesia, Jakarta : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 6 – 41.
- Pinto, Jayant M., Kristen E. Wroblewski, David W. Kern, L. Philip Schumm, and Martha K. McClintock. 2015. "The Rate of Age-Related Olfactory Decline Among the General Population of Older U.S. Adults." *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 70(11):1435–41.
- Prem, B., Liu, D. T., Besser, G., Sharma, G., Dultinger, L. E., Hofer, S. V., Matiasczyk, M. M., Renner, B., & Mueller, C. A. (2021). Long-lasting olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07153-1>
- Purnamasari D. 2009. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Dalam : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III edisi ke-5*. Jakarta : Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 1880-83.
- Rahayu, L. A. D., Admiyanti, J. C., Khalda, Y. I., Ahda, F. R., Agistany, N. F. F., Setiawati, S., & Warnaini, C. (2021). Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 90-97.
- Raviv, Joseph R., and Robert C. Kern. 2006. "Chronic Rhinosinusitis and Olfactory Dysfunction." *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* 63:108–24.
- Rhyou, H. I., Bae, W. Y., & Nam, Y. H. (2021). Association between olfactory function and asthma in adults. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 309–

316. <https://doi.org/10.2147/JAA.S299796>

- Rouby C, Danguin TT, Vigouroux M, Ciuperca G, Jiang T, Alexanian J, et al. The Lyon clinical olfactory test: Validation and measurement of hyposmia and olfactory dysfunction in healthy and diseased population. *International Journal of Otolaryngology* 2011; 23:1-9
- Sagala, Pernandi Irwan (2018). *Hubungan Paparan Debu Logam Terhadap Gangguan Fungsi Penghidu Pada Pekerja Pabrik Besi Baja Di Kota Medan*. 2018. Universitas Sumatera Utara.
- Seiden AM, Duncan HJ. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope*. 2001;111(1):9-14. doi:10.1097/00005537-200101000-00002
- Sharma, Ruchi, Eric B, Tomoya T, Faridis S, Cynthia A, Lingyun H, Brittany B, Taeko I, Lawrence C, and Robia G. Pautler. 2010. "Hyperglycemia Induces Oxidative Stress and Impairs Axonal Transport Rates in Mice." *PLoS ONE* 5(10).
- Sherwood L. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Siallagan, A. (2021). Hubungan Paparan Debu Logam Terhadap Gangguan Fungsi Penghidu Pada Pekerja Pabrik Besi Baja Di Kota Medan. *Jurnal Pembangunan Wilayah & Kota*, 1(3), 82–91.
- Silhol, F., Sarlon, G., Deharo, J. C., & Vaïsse, B. (2020). Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin–angiotensin system in COVID-19: should we block the renin–angiotensin system? *Hypertension Research*, 43(8), 854–856. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0476-3>
- Susilo, Adityo, Cleopas M, Ceva W, Widayat D, Mira Y, Herikurniawan H, Robert S, Gurmeet S, Leonard N, Erni J, Lie K, Alvina W, Edwin W, Bramantya W, Maradewi M, Firda A, Cynthia O, and Evy Y. 2020. "Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini." *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 7(1):45.
- Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N, dkk. Sitokin Proinflamasi di Mukosa Penciuman Mengakibatkan Anosmia yang Diinduksi COVID-19. *ACS Kimia Neurosci*. 2020;11(13):1909-1913. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00249
- Tuccori, Marco, Francesco L, Arianna T, Elisa R, Ugo M, Alfredo V, Roberto B, Luca A, Matteo F, Giulio G, Carla S, Tiberio C, Fernanda F, Laura S, and Corrado B. 2011. "Drug-Induced Taste and Smell Alterations." *Drug Safety* 34(10):849–59.

- Vaira, Luigi A., Giovanni Salzano, Giovanna Deiana, and Giacomo De Riu. 2020. "Olfactory dysfunction and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients." *Laryngoscope* 130(7):1787.
- Várkonyi, T., Körei, A., Putz, Z., & Kempler, P. (2014). Olfactory Dysfunction in Diabetes. *Angiology*, 65(10), 857–860. <https://doi.org/10.1177/0003319714526971>
- Wang-Huei Sheng, Wang-Da Liu , Jann-Tay Wang , Su-Yuan Chang, S.-C. C. (2020). Dysosmia and dysgeusia in patients with COVID-19 in northern Taiwan. *Ann Oncol*, January.
- Whitcroft, Katherine Lisa, and Thomas Hummel. 2020. "Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323(24):2512–14.
- Wib, Januari, and Oleh Ika. 2021. "Kenali Parosmia Gejala Baru Covid-19." Wrobel, Bozena B., and Donald A. Leopold. 2005. "Olfactory and Sensory Attributes of the Nose." *Otolaryngologic Clinics of North America* 38(6):1163–70.
- Yang, Jingpu, and Jayant M. Pinto. 2016. "The Epidemiology of Olfactory Disorders." *Current Otorhinolaryngology Reports* 4(2):130–41.
- Zayani, Nofri. 2021. "Tinjauan Literatur : Dampak Penyakit Koronavirus ( Covid-19 ) Terhadap Kesehatan Reproduksi Pada Pria Dan Literatur Review : Impact Of Coronavirus Disease ( Covid-19 ) Infection On Reproductive." *Jurnal Sosial Sains* 2(1):15– 26.
- Zhao, J., Yang, X., Wei, W., Liang, J., Orooji, Y., Dais, C., Fu, X., Yang, Y., Xu, W., & Zhu, J. (2020). Efficient Sorbitol Producing Process through Glucose Hydrogenation Catalyzed by Ru Supported Amino. *Catalysts*, 10, 1068.